

BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES
DE L'OUEST AFRICAIN ET DE MADAGASCAR

SÉANCE DU 1^{er} AVRIL 1936

CORRESPONDANCE

M. Riou, élu membre titulaire de la Société, adresse ses remerciements.

COMMISSION

A la séance de mars de la Société, une Commission a été chargée d'examiner la demande de vœu en faveur de la vaccination contre la fièvre jaune, émise par M. LAIGRET.

Le Président fait connaître que cette Commission a dû remettre l'exposé de son rapport à une date ultérieure, les documents parvenus au ministère sur la question n'ayant pu lui être soumis en temps utile. Il a semblé en effet préférable d'attendre une documentation intégrale, documentation qui doit lui être communiquée au début de mai, afin de pouvoir appuyer avec plus de force, auprès de la Société, la demande formulée par M. LAIGRET en faveur de l'œuvre si importante qu'il poursuit en Afrique Occidentale Française.

NOTES A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL

RÉPONSE A LA NOTE DE L. R. MONTEL

Par P. LÉPINE.

J'ai pris connaissance de la note de L. R. MONTEL, insérée dans le précédent numéro de ce *Bulletin* et dans laquelle celui-ci élève un certain nombre de critiques contre la note publiée avec J. MARKIANOS sur le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène (1).

En bref, MONTEL nous reproche :

- 1° De n'avoir pas suivi sa technique, quoi que nous en disions.
- 2° De n'avoir employé que le bleu de méthylène seul.
- 3° De n'avoir pas obtenu d'aussi bons résultats que ceux qu'il a pu obtenir et publier lui-même.

Sans entrer dans la moindre controverse, je tiens simplement à faire remarquer les points suivants :

1° Nos recherches ont été poursuivies en 1934. Lorsque nous disons avoir suivi la technique de MONTEL, il va de soi que nous ne pouvions suivre que celle qui était à l'époque recommandée par l'auteur.

Nous lisons en effet dans le travail de MONTEL, cité dans notre note, les indications suivantes : « Nous employons le bleu de méthylène en solution dans l'eau bi-distillée à 10/o. Nous faisons une injection tous les deux jours dans une veine du pli du coude. Nous commençons par 15 cm³, puis 20, et nous augmentons progressivement jusqu'à 40 cm³ ». Nous n'avons pas fait autre chose et prétendons être justifiés en disant avoir rigoureusement suivi la technique de MONTEL. Les modifications de technique publiées depuis (en 1935) ne pouvaient alors nous être connues et on ne saurait vraiment nous reprocher de ne pas les avoir observées avant la lettre. MONTEL a progressivement augmenté les doses qu'il emploie : c'est son droit.

2° C'est intentionnellement que nous avons fait appel, au cours de nos essais thérapeutiques, au bleu de méthylène seul : comment juger de l'action d'un produit si on l'emploie concurremment avec d'autres dans un traitement mixte ? Mais nous avons eu soin d'écrire : « Nos conclusions ne visent que le bleu de méthylène employé seul ». Là encore nous ne voyons pas que notre manière de faire puisse nous être reprochée.

(1) P. LÉPINE et J. MARKIANOS. Ce *Bulletin*, 1936, t. XXIX, p. 28.

3° En ce qui concerne les résultats obtenus, nous tenons à rappeler une fois de plus que, non seulement nous avons essayé la méthode de MONTEL avec la plus absolue bonne foi, mais encore avec une confiance accrue par nos premiers résultats, mais que la suite des essais ne nous a pas permis de conserver.

Nous ne prétendons nullement que le bleu de méthylène soit inactif, puisque nous soulignons au contraire son action dans les formes fébriles, ainsi que la résorption qu'il permet d'obtenir de gros tubercules dans quelques cas.

Dire que nous n'avons pas obtenu mieux, c'est simplement rapporter les faits tels que nous les avons observés. Certains malades consciencieusement traités pendant des mois avec des doses de 20 à 30 cm³ de bleu par injection et une dose totale de plusieurs litres — ce qui est tout de même une quantité sensible — n'ont présenté aucune modification dans leur état.

Nos observations et les photographies des malades que nous tenons à la disposition de la Société sont là pour confirmer nos dires : nous ne voyons pas, non seulement quelle autre conclusion pourrait être donnée à notre travail après ce que nous avons observé, mais encore comment notre travail aurait pu être autrement poursuivi, étant donné l'état de la question à l'époque. Nous avons simplement rapporté des résultats, nous n'avons pas prétendu émettre un jugement définitif sur une méthode qui est loin d'être fixée.

SUR LA VACCINATION CONTRE LA FIÈVRE JAUNE

Par G.-J. STEFANOPOULO

La question de la vaccination anti-amarile ne peut encore être discutée à fond ; à la prochaine séance de l'Office International d'Hygiène Publique (mai 1936), des documents importants seront produits. Ils constituent des éléments de discussion qu'il convient d'attendre.

Néanmoins, en raison des contradictions formulées ici, je trouve opportun de donner, dès maintenant, quelques indications relatives à la séro-vaccination.

Le Dr R. MARTIN (1) a employé, à l'Hôpital Pasteur, la méthode du Dr J. LAIGRET (virus murin, non enrobé, atténué par vieillissement) ; sur un lot de 38 vaccinés, il n'a pu suivre que 24 d'entre eux. Pour permettre une comparaison avec les résultats obtenus

par le Dr R. MARTIN, je ne m'occuperai ici que de 103 sujets vaccinés à l'Institut Pasteur (service du Prof. A. PETTIT) avec la méthode de séro-vaccination (sérum de cheval) (2) (3).

Voici comment nous avons toujours procédé : le sujet, dûment informé des risques possibles, demande par écrit la séro-vaccination ; celle-ci n'est pratiquée qu'après examen médical. La personne vaccinée est suivie au moins pendant 20 jours après la vaccination. Le test de séro-protection est pratiqué en général avant la vaccination et 20 à 30 jours après. A cette date, tous les vaccinés ont présenté un test positif, le plus souvent à un titre élevé (méthode de W. A. SAWYER et W. LLOYD, 1931 (4), ou celle de MAX THEILER (1933) (5)). Comme chez les anciens malades, le test positif persiste très longtemps mais son titre peut baisser dans les deux cas. Les sujets qui ont été revaccinés ont supporté, sans réaction, la nouvelle inoculation de virus (sans sérum).

Chez les 103 personnes suivies à Paris, la séro-vaccination a été en général très bien supportée. Cependant des inconvénients ont été observés, qui ont consisté : 1° en des réactions sériques dans la même proportion que celle observée avec les autres sérums thérapeutiques, c'est la règle ; mais quelques très rares sujets, très sensibilisés, ont présenté des accès fébriles (40°) ; le virus amaril n'a pu être décelé dans le sang chez aucun sujet ; 2° en des troubles nerveux constatés dans un seul cas (Mme B...) étudié par le Dr P. MOLLARET (6) et (7) et qui s'est terminé par la guérison.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) MARTIN (R.), ROUESSÉ et BONNEFOI. — *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1936, t. XXIX, p. 295.
 - (2) STEFANOPOULO (G. J.). — *La Presse Médicale*, 1933, t. L, p. 1016.
 - (3) PETTIT (A.) et STEFANOPOULO (G. J.). — *Bull. Off. Intern. Hyg. Publique*, 1934, t. XXVI, p. 1075.
 - (4) SAWYER (W. A.) et LLOYD (Wray). — *Journ. of. Exp. Med.*, 1931, t. LIV, p. 533.
 - (5) THEILER (MAX). — *Ann. of. Trop. Med. and Parasit.*, 1933, t. XXVII, p. 57.
 - (6) DARRÉ (H.) et MOLLARET (P.). — *Bull. Path. Exot.*, 1936, t. XXIX, p. 169.
 - (7) MOLLARET (P.) et FINDLAY (G. M.). — *Bull. Path. Exot.*, 1936, t. XXIX, p. 177.
-

CONFÉRENCE

CONFÉRENCE SUR LE TRAITEMENT DE LA LÈPRE
PAR LE BLEU DE MÉTHYLÈNE

Par R. MONTEL.

Essayer d'apporter une médication nouvelle de la lèpre est un acte téméraire. Je l'ai appris à mes dépens.

Les articles dithyrambiques de la grande Presse qui, sans aucune justification d'ailleurs et pour de simples « nécessités de manchettes » : « La lèpre vaincue » « Le Miracle bleu », a évoqué le surnaturel, ont encore plus nui à la méthode exposée ici que les essais thérapeutiques de savants confrères qui, sans se conformer à la technique, ont conclu à sa complète inefficacité.

Un bref rappel de cette technique :

Injections intraveineuses, tous les deux jours, d'une solution à 1/100^e de bleu de méthylène R. A. L. Specia tyndallisée à 80°, une heure par jour, pendant 3 jours. Les injections se font par séries de 18 ou 24 injections avec 20 jours ou un mois de repos entre chaque série. La dose minimum utile et efficace est de *un demi centigramme par kilogramme de poids du malade. On doit toujours la dépasser, elle peut être poussée jusqu'à 8 mg. et même 1 cg. par kilogramme chez des malades tolérants (enfants surtout).*

On commence par des doses de 5-10-15 cm³ pour tâter la susceptibilité du malade. Il y a intérêt à préparer des solutions isotonisées, à pH normal suivant la méthode de PEYRIÉ.

Au-dessous de 25 cm³ par injection le bleu de méthylène est à *peu près sans action et ces doses, trop faibles, peuvent provoquer réactivations et poussées.*

C'est l'emploi de doses trop faibles qui a conduit certains auteurs à conclure à l'inefficacité du bleu de méthylène dans la lèpre.

L'insuffisance rénale (albuminurie) ou hépatique contr'indique formellement le traitement par le bleu.

Je vous apporte des faits. Ce sont des documents impersonnels puisque photographiques. Je les sou mets à votre impartialité. Ils représentent des malades à diverses périodes de leur traitement par le bleu seul ou en association avec le chaulmoogra. J'ai dit, moi-même, en traitant des critères cliniques de l'action du traitement de la lèpre, que je me méfiais des documents photographiques. Je n'ai pas changé d'avis. Je crois, cependant, avoir choisi ceux que

je vous présente avec le plus grand souci d'exprimer impartialement la vérité. Les malades qui ont servi de modèles à ces clichés ont été vus, en Cochinchine, par de nombreux médecins qui ont été d'avis que ces photographies donnaient une idée nette des améliorations obtenues.

Je reconnais, tout de suite, que la plupart des photographies présentées sont celles de malades représentant mes résultats les *plus heureux*, les *plus rapides* obtenus en un temps limité. Ce sont de « bons cas ». Vous ne trouverez pas parmi eux de lépreux cachectiques, mutilés, ulcéreux, à lésions généralisées à tout l'organisme : le lépreux type de léproserie. Ces déchets d'humanité, qui sont susceptibles, cependant, d'être grandement améliorés par le bleu, doivent être considérés comme des incurables et ne peuvent servir à ma démonstration. De tels malades peuvent être comparés, au point de vue thérapeutique, aux tuberculeux cavitaires et cachectiques ; contrairement à ces derniers qu'aucun traitement ne peut faire survivre, ils peuvent, ceux-là, bénéficier grandement encore du traitement par le bleu qui améliore leurs lésions et leur état général, cicatrise leurs plaies et supprime leurs algies.

Presque tous les malades photographiés étaient des lépreux relativement récents à lésions généralisées mais encore circonscrites, dont la résistance organique n'avait pas encore été vaincue par une infection trop massive et une sensibilisation croissante à cette infection par suite de modifications profondes du milieu humoral intérieur : décalcification intense, phosphaturie, baisse du quotient albumineux. C'étaient, en un mot, des malades encore capables de réagir au traitement.

Je vous présenterai, cependant, quelques clichés concernant des malades à la période ultime de la maladie afin que vous puissiez vous rendre compte des possibilités du traitement par le bleu à cette période.

Comme tous les autres traitements de la lèpre, quels qu'ils soient, le bleu de méthylène est passible d'une objection. On me dira : Vous avez eu affaire à des régressions spontanées. Ces régressions spontanées existent en effet. Dans nos cas l'arrêt rapide de l'extension des lésions, leur régression, le relèvement de l'état général, la constance de la coïncidence entre l'action du bleu et les améliorations, la valeur et l'importance de ces améliorations, répondent à cette objection.

Le bleu de méthylène ne guérit pas la lèpre et ne met pas à l'abri des récurrences. Un grand nombre des cas, très améliorés ou même blanchis cliniquement et bactériologiquement, ont, en effet, récidivé mais, traitées dès leur début, les récurrences ont été aussi sensibles au traitement que les lésions antérieures. La thérapeuti-

que par le bleu est donc valable pour les récides bien qu'elle ne les empêche pas. Seul, le recul du temps pourra nous donner une idée de sa valeur absolue.

Les malades ont été d'abord traités par le bleu seul. Le traitement mixte bleu-chaulmoogra n'a été institué que par la suite, après constatation des effets évidents dus au bleu seul. Ce traitement mixte a toujours été plus efficace que le bleu ou le chaulmoogra employés seuls. Si l'action du bleu est plus rapide, celle du chaulmoogra est plus durable et prévient mieux les récides. Il convient donc de combiner les deux traitements.

Un certain nombre de ces sujets ont présenté des éruptions, de lépromes furunculoides d'origine thérapeutique, *localisées uniquement sur les lésions lépreuses infiltrées, colorées intensément par le bleu*. Jusqu'à preuve du contraire je considère ces éruptions comme un phénomène favorable d'élimination bacillaire. L'évolution clinique de la maladie m'a montré, en effet, qu'après cicatrisation des lésions furunculoides, les infiltrations sous-jacentes se trouvaient très améliorées parfois complètement affaissées et assouplies, avec perte de la faculté de fixation élective du bleu. *Cette perte du pouvoir fixateur pour le colorant est le meilleur critérium de la guérison clinique des lésions.*

Ces poussées fébriles de lépromes furunculoides peuvent, chez des lépreux cachectiques, mettre le patient en danger. Il faut, alors, interrompre le bleu et les traiter par des injections intraveineuses de solution de lugol modifiée (FRÉVILLE), d'éosinate de césium (Nortal), de carbone animal (méthode de Saint-Jacques de Montréal) ou de gluconate de calcium. Le pyramidon préconisé par MONTANÈS contre la fièvre des poussées est très utile dans ces cas.

Pour les malades résistants, il suffira d'intensifier le traitement par le bleu pour obtenir la régression et cicatrisation rapide des lésions furunculoides.

(Présentation de 8 photos en couleur).

Fixation élective du colorant. — Comme vous avez pu le voir par ces photographies en couleur, ce sont les lésions infiltrées, lépromateuses et surtout nodulaires, qui « prennent le bleu ». Les lésions tuberculoïdes, les macules, les léprides marginées à extension centrifuge, les léprides papuleuses lichénoïdes ne prennent pas la couleur. Il existe en effet une relation constante entre l'abondance des bacilles dans les lésions et la prise de la couleur. Les lésions infiltrées qui contiennent des *quantités énormes de bacilles* se colorent intensément, les lésions non infiltrées, les léprides, les macules qui ne montrent *presque jamais de bacilles ou très rarement* (Lie) ne prennent pas la couleur. Cette constatation nous avait fait supposer que c'était bien le bacille de HANSEN qui prenait

le bleu. Les travaux de MARCHOUX et CHORINE, de LÉPINE et MARKIANOS, de LOMBARDO de Pise en ont apporté la démonstration. Dans les lésions « blanchies » qui ont perdu la faculté de prendre le bleu, on ne trouve plus de bacilles.

Mécanisme de l'action du bleu. — Tout fait supposer, et ce sont d'utiles hypothèses de travail, que le colorant agit à la fois sur le bacille lui-même en diminuant sa vitalité et sur le milieu intérieur en renforçant sa résistance.

Sur le bacille lui-même nous avons observé, après traitement par le bleu, des modifications morphologiques : augmentation des formes granuleuses, des bacilles désintégrés, cyanophiles, aspects granuleux cocciformes, aspect zoogléique des globis, qui sont considérées, à tort ou à raison, comme des formes d'involution du bacille de HANSEN.

Ces formes désintégrées : cocciformes, granuleuses, cyanophiles sont innombrables dans le pus des lépromes furonculoïdes produits par le traitement et localisés exclusivement sur les lésions très infiltrées et fortement colorées par le bleu. Ce pus est constitué parfois par une véritable purée de corps microbiens altérés.

Les choses se passent comme si, sous l'influence du bleu, les bacilles étaient devenus des corps étrangers dont l'organisme se débarrasserait par la suppuration : élimination bacillaire.

Sur l'organisme lui-même, la sensation de mieux être signalée par les malades, la disparition ou la diminution des algies, le retour de l'appétit et du sommeil, la désinfiltration des lésions, l'augmentation de poids sont les témoins d'une amélioration certaine. L'action eutrophique du bleu se fait-elle sentir par l'intermédiaire du système réticulo-endothélial en accroissant ses possibilités de production d'antigènes et d'anticorps, en augmentant simplement, ce qui revient au même, ses possibilités de phagocytose ? Autant de questions qui ne peuvent qu'être posées mais qui doivent l'être.

On sait en effet que le bacille de HANSEN a un tropisme marqué pour le conjonctif histiocyttaire : système lymphatique, ganglions, cellules de KUPFFER, cellules de VIRCHOW, cellules géantes, cellules épithélioïdes. On sait aussi que les colorants basiques (bleu de méthylène, rouge neutre) ont une affinité spéciale pour ces cellules réticulo-endothéliales dont ils réalisent une forme de coloration vitale qui n'est pas la coloration vitale proprement dite (Celle-ci est l'apanage des colorants acides : bleu de trypan étudié par BOUFFARD, encre de Chine, carbone, utilisés aussi par nous dans la lèpre). Ce sont ces colorants qui produiraient ce qu'on a appelé le « blocage du système réticulo-endothélial ». Cette notion de blocage qui paraissait au début simple a beaucoup évolué vers

la complexité et de nombreux auteurs (DUSTIN, NOËL DECHEAUME, GUICHARD et CROIZAT, FIRKET et COMHAIRE, YOSIMI-HARADA, DIÉRYCH) admettent, au contraire, que le soi-disant blocage produit une sur-activation de tous les éléments réticulo-endothéliaux, soit immédiatement à la suite d'injections de doses faibles, soit consécutivement et par réaction, à la suite d'injections de doses fortes :

« Il n'est nullement certain, dit DIÉRYCH, que l'activité des cellules réticulo-endothéliales soit entièrement proportionnelle à leur degré de surcharge ».

« Chaque fois, dit GÉRARD élève de LAMBIN, qu'une dose massive d'un colloïde électro-négatif a déprimé l'activité des cellules réticulo-endothéliales, il se produit plus ou moins rapidement des phénomènes compensateurs (prolifération, accroissement de surface des cellules) qui neutralisent en tout ou en partie les effets du blocage et peuvent même, dépassant leur but, entraîner une hyperactivité du système réticulo-endothélial ».

Il est donc possible que, dans la lèpre, le bleu de méthylène agisse, au point de vue de l'état général, comme un activant du système réticulo-endothélial.

L'action du bleu de méthylène dans la lèpre par sa fixation élective sur les régions atteintes est susceptible d'intéresser grandement les chercheurs qui étudient les modalités de réaction du système réticulo-endothélial. Des recherches dans ce sens pourraient élucider les modalités de l'action du bleu et conduire à des résultats intéressants pour la thérapeutique de cette affection.

On peut se demander aussi si la coloration vitale du bacille de HANSEN par le bleu n'est pas capable de le sensibiliser à l'action du chaulmoogra (MARCHOUX). Le fait que les traitements mixtes bleu-chaulmoogra agissent mieux que chacun des deux médicaments employés seuls, parle dans ce sens. Le complexe « bleu-chaulmoogra » m'a donné des résultats très intéressants à ce point de vue (essais en cours).

Quoiqu'il en soit du mécanisme de l'action du bleu et de l'intérêt qu'il y aurait à l'étudier, les résultats cliniques que je vais vous présenter me paraissent suffisants pour donner au bleu de méthylène une place importante dans le traitement de la lèpre.

Du 1^{er} novembre 1933 au 1^{er} janvier 1936, 620 lépreux sont venus nous consulter.

269 ont été perdus de vue après quelques jours.

104 ont été traités pendant plus de trois mois.

123 pendant plus de six mois.

124 suivent régulièrement le traitement. Tous ces malades ont été traités d'abord par le bleu de méthylène seul pour juger de l'action de ce médicament. Par la suite ils ont reçu un traitement mixte *bleu-chaulmoogra*.

Sur les 351 malades qui ont été traités pendant plus de trois mois et jusqu'à ce jour, nous relevons les résultats suivants :

Blanchiments cliniques	10,26 o/o
Améliorations notables.	34,76 »
Améliorations	45,87 »
Stationnaires	6,55 »
Aggravés.	1,42 »
Décédés	1,14 »

Chez tous les malades dont il va être question sauf un, le *Mycobactérium lepræ* a été mis en évidence par biopsie ou dans le mucus nasal.

Observations résumées :

OBSERVATION I. — NHAN MANG, Chinois, 32 ans. Lèpre tubéreuse ; début présumé, 3 ans. Lésions généralisées en poussée.

1^{re} photo : avant-bras du malade avant traitement.

2^e photo : avant-bras du malade après traitement.

3^e photo : le malade blanchi cliniquement et bactériologiquement.

Durée du traitement : 10 mois.

Quantité de bleu de méthylène injecté : 2.245 cm³ de la solution à 10/0.

Observation publiée en détail : ce Bull., 8 janvier 1936.

OBSERVATION II. — NAM, enfant Annamite, 10 ans. Lèpre tubéreuse généralisée récente (*Obs. publiée en détail : ce Bull. 1935, p. 696*).

Blanchiment clinique et bactériologique (Mucus nasal — Biopsie —).

Photo du petit malade blanchi.

Durée du traitement : 7 mois.

Quantité de bleu injecté : 483 cm³.

Abandon de tout traitement, récurrence légère au bout de 6 mois. A été remis au traitement, la récurrence s'est améliorée rapidement.

OBSERVATION III. — SREY, Cambodgien, 37 ans. Lèpre tubéreuse généralisée, début présumé 4 ans. Série de 6 photos montrant l'amélioration progressive des lésions tubéreuses de la face et de l'épaule gauche.

Durée du traitement : 4 mois 1/2.

Quantité de bleu de méthylène injecté : 971 cm³, augmentation de poids 1 kg. 100. Amélioration considérable après un traitement de courte durée. Malade complètement transformé, en voie de blanchiment. Les frottis de biopsie ont montré une raréfaction des bacilles à mesure que l'amélioration s'affirmait ; on constate que ces bacilles, normaux avant traitement, sont désintégrés, fragmentés, granuleux ; on constate la présence et la fréquence accrue de formes cyanophiles et de formes avec espace clair dans le corps bacillaire.

Notre collègue BABLET a fait, sur du matériel prélevé sur ce malade, des coupes qui sont parfaitement démonstratives en ce qui concerne le processus d'amélioration tissulaire et de destruction bacillaire par le traitement. J'exprime ici toute ma gratitude à M. BABLET pour les magnifiques clichés que je vais avoir l'honneur de projeter devant vous.

1^o Coupe de léprome de la face au début du traitement;

2^o Coupe après deux mois de traitement;

3^o Coupe (prélevée au début de janvier 1936) après 4 mois 1/2 de traitement.

C 457. *Biopsie lésion lépromateuse : SREY avant traitement.*

Epiderme très aminci à papilles rasées, séparé par un mince liséré collagène d'une infiltration massive du derme.

Il s'agit de formations réactionnelles à structure réticulée où prédominent les cellules de type histiocytaire à gros noyau clair, à cytoplasme fibrillaire parfois plus ou moins fusionné avec les cellules voisines, parfois séparé d'elles par de larges mailles. Des leucocytes, surtout mononucléaires, sont disséminés dans ces formations qui englobent les glandes et les gaines des poils.

Pas de cellules géantes du type LANGHANS.

Bacilles de HANSEN innombrables, isolés ou en paquets sur tous les points de la préparation.

Structure de léprome typique, sans ressemblance histologique avec la tuberculose.

En résumé : infiltration dense, noyaux nombreux, serrés, sans lésions dégénératives. Fibres collagènes très rares.

C 493. *Biopsie léprome face SREY : traité bleu. 2 mois.*

Sous l'épiderme très aminci et privé de papilles, prolifération réticulaire dense découpée en nodules irréguliers par de minces travées fibreuses. Quelques cellules géantes.

Nombreux bacilles acido-résistants disséminés partout, en majorité altérés et granuleux. Fibres collagènes plus nombreuses. Infiltration moins dense, noyaux pycnotiques.

D 72. *Biopsie léprome face-traité bleu : 5 mois. SREY.*

Epiderme aminci à papilles abrasées. Nappe réactionnelle dermique formée par réticulum lâche à noyaux rares et très souvent pycnotiques autour de capillaires non altérés. Bacilles de HANSEN peu nombreux, granuleux, se colorant mal, disséminés. Collagène abondant marquant une réaction fibreuse favorable à la cicatrisation.

Les frottis, autrefois positifs, de biopsies faites au niveau des lésions affaissées du corps et des membres qui ne prenaient plus le bleu, ont été constatés négatifs à plusieurs reprises. Ils étaient encore positifs sur les lésions de la face aux points où ont été effectués les prélèvements qui ont servi aux préparations de BABLET.

Les modifications des bacilles dans les frottis de biopsies correspondent à celles des bacilles observés dans les coupes.

Résultat clinique. — Diminution de moitié du volume des nerfs. Retour des sensibilités au niveau des lépromes du corps et des membres. Retour du sommeil et de l'appétit, disparition des algies. Affaissement et désinfiltration complets des lépromes du corps et des membres. Ces lésions ne prennent plus le bleu même injecté à fortes doses. Lépromes de la face affaissés et assouplis, certains sont déjà de niveau avec la peau saine, 31 décembre 1935.

OBSERVATION IV. — NGUYEN VAN TINH. Lèpre mixte tuberculoïde et nerveuse. Paralysie faciale. 3 photos.

Durée du traitement : 9 mois.

Quantité de bleu injecté : 655 cm³.

Guérison de la paralysie du facial inférieur. Persistance de la paralysie du facial supérieur.

Blanchiment clinique et bactériologique des lésions (frottis de biopsie). Augmentation de poids 5 kg.

Ce malade, après avoir cessé tout traitement pendant 8 mois, a récidivé *in situ*. Traitement repris. Une préparation de M. BABLET faite après blanchiment clinique et bactériologique mais en pleine récurrence a donné les résultats suivants :

« Amincissement et aplatissement de l'épiderme. Dans le derme, nodules réticulo-leucocytaires à texture très lâche de préférence au contact des glandes. Quelques cellules plasmodiales. Rares bacilles de HANSEN isolés, libres, granuleux et petits groupes de granulations acido-résistantes intracellulaires. Nous vous présentons cette préparation. Ces formes granulaires rappellent les éléments observés par VANDREMER dans ses cultures.

OBSERVATION V. — HÔ VAN SUU, Annamite, 19 ans. Lèpre ancienne (début présumé 7 ans) tubéreuse généralisée, faciès léonin, lépromes ulcérés. Etat cachectique, éléphantiasis des jambes, infiltration générale. 4 photos de la face avant et après traitement destinées à montrer ce que peut donner le bleu de méthylène dans ces cas très anciens rebelles à tout traitement.

Durée du traitement : 18 mois.

Quantité de bleu injecté : 2.400 cm³.

A fait de nombreuses poussées de lépromes furonculoïdes dues à l'action du bleu et favorables à la guérison.

Guérison de toutes les ulcérations, affaissement et assouplissement des lépromes, diminution de poids par désinfiltration cutanée générale, puis augmentation de poids. Retour de l'appétit, du sommeil et de l'activité générale, disparition des algies. Traitement en cours. Malade très amélioré dont l'observation sera publiée *in extenso*.

OBSERVATION VI. — NGUYEN VAN KIEU, 10 ans. Lèpre tubéreuse généralisée.

1 photo destinée à montrer le processus de guérison des lésions.

Formation autour du léprome d'un liseré cicatriciel achromique, ivoiré qui gagne progressivement vers le centre, faisant disparaître par sa marche centripète la coloration bleue due à la prise de la couleur par la lésion.

Durée du traitement : 18 mois.

Bleu de méthylène injecté : 2.154 cm³.

Malade très amélioré, les lésions du corps et des membres ne prennent plus le bleu.

OBSERVATION VII. — CHÊ, Annamite, 21 ans. Une seule lépride érythémateuse tuberculoïde et lichenoïde à extension centrifuge rétro-auriculaire, début présumé 3 mois HANSEN — 3 photos.

Durée du traitement : 6 mois.

Quantité de bleu injecté : 150 cm³. Supporte mal le bleu même à petites doses.

Blanchiment par affaissement de la lésion, cicatrisation par atrophie cutanée, augmentation de poids 1 kg.

OBSERVATION VIII. — NGUYEN VAN BÔNG, Annamite, 29 ans. Lèpre tubéreuse généralisée, début présumé 6 mois. 2 photos avant et après traite-

ment par le bleu. A été traité pendant 2 mois sans résultat appréciable par les comprimés de Chaulmoogra.

Durée du traitement par le bleu : 10 mois.

Quantité de bleu injecté : 2.505 cm³. A reçu souvent plus de 1 cg. par kilogramme et par injection. Affaissement complet et désinfiltration de toutes les lésions. Pas d'augmentation de poids, les lésions guéries ont perdu la faculté de prendre le bleu.

Se croit guéri, abandonne le traitement. Récidive légère après 2 mois. Traitement repris avec résultat rapide et favorable.

OBSERVATION IX. — CHANH PHU, Chinois, 21 ans. Lèpre tubéreuse, début présumé 5 mois. Début de faciès léonin, poussées. 2 photos à 20 mois de distance.

Durée du traitement, *suivi très irrégulièrement et par intermittences* : 20 mois.

Quantité de bleu injecté 1.000 cm³. Amélioration marquée malgré l'insuffisance du traitement. Arrêt de l'évolution morbide.

OBSERVATION X. — NGUYEN VAN KHUONG, Annamite, 17 ans. Une seule lépride marginée à extension centrifuge évoluant vers le lépromie. En pleine activité extensive. Début présumé 4 mois. Biopsie positive. 1^{re} photo 24 avril 1935.

Durée du traitement : 55 jours.

Bleu de méthylène injecté : 530 cm³, 23 injections.

2^e photo le 29 novembre 1935. N'a suivi aucun autre traitement. Affaissement et désinfiltration complets des lésions. Deux hypothèses possibles :

1^o Le bleu a déclenché l'amélioration qui s'est poursuivie sans traitement.

2^o Guérison spontanée, peu admissible en raison de l'activité des lésions.

La 2^e photo montre bien le processus de guérison par liseré achromique cicatriciel centripète et passage des lésions en déblai par atrophie cutanée cicatricielle. Augmentation de poids 1 kg.

OBSERVATION XI. — LE VAN BAI, Annamite, 54 ans. Lèpre tubéreuse généralisée, en poussée, faciès léonin, milliers de petits lépromes nodulaires et papuleux sur toute la surface du corps ; début présumé : 1 an. 3 photos montrant les stades et le processus de la guérison clinique.

Durée du traitement : 1 an.

Bleu de méthylène injecté : 1.438 cm³. Blanchi cliniquement et bactériologiquement toutes les lésions ont disparu (Mucus nasal — Biopsie —). Augmentation de poids 1 kg.

OBSERVATION XII. — AH HUONG, 23 ans, Chinoise. Lèpre tubéreuse généralisée début présumé 10 ans ; lépromes nodulaires et en nappe sur toute la surface du tégument, poussée évolutive avec fièvre, faciès léonin.

Durée du traitement : 13 mois.

Quantité de bleu injecté : 300 cm³.

5 photos du dos et de l'épaule destinées à montrer l'amélioration progressive des lésions sous l'influence du traitement.

4 photos de la face faisant ressortir le même processus.

Les premières photos de la face ont été prises *après une amélioration notable par le traitement*, cette malade était, au début, si gravement

atteinte que, *n'espérant pas l'améliorer*, nous avons négligé de la faire photographier.

Blanchie cliniquement et bactériologiquement, toutes les lésions ont disparu. Il reste encore quelques points colorés en bleu (Mucus nasal — Biopsie —). Traitement continué. Augmentation de poids 2 kg. 200.

OBSERVATION XIII. — NGUYEN THI MAU, annamite, 17 ans. Lèpre tubéreuse en poussée, début présumé 1 an, faciès léonin, lésions généralisées sur toute la surface du corps, infiltration généralisée, maux perforants. Fièvre, algies violentes.

Durée du traitement : 2 ans.

Quantité de bleu injecté : 2.095 cm³.

Sept photos destinées à montrer l'amélioration progressive sous l'influence du traitement.

En mai 1935, cette malade était blanchie cliniquement et bactériologiquement (mucus nasal — Biopsie —). Disparition de toutes les lésions et des maux perforants plantaires ; retour des sensibilités. Les règles suspendues depuis le début de la poussée lépreuse réapparaissent normalement.

Les lésions ne prennent plus le bleu.

Les nerfs qui étaient très hypertrophiés sont redevenus normaux.

En décembre 1935. Traitement abandonné depuis septembre (La malade se croyait guérie). Récidive des maux perforants plantaires. Récidive légère des lésions de la face et du corps (mucus nasal — Biopsie +). Reprise du traitement : arrêt de la récurrence, guérison rapide des maux perforants. Augmentation de poids, en 2 ans : 7 kg.

Au moment de la récurrence, un examen anatomo-pathologique fait par M. BABLET. Note : épiderme aminci, derme sillonné de traînées et de nodules réactionnelles à structure réticulée et noyaux clairs. Nombreux bacilles de HANSEN souvent granuleux.

Observation publiée dans le Bull. de la Soc. médico-Chir. de l'Indochine, t. XII, n° 6, 1934.

OBSERVATION XIV. — NGUYEN THI CHUC, 20 ans. Taille : 132 cm. Poids : 22 kg. 800. Lèpre tubéreuse généralisée avec infantilisme lépreux. Etat cachectique. Début présumé : 10 ans.

Durée du traitement : 14 mois.

Quantité de bleu injecté : 899 cm³.

Augmentation de poids : 3 kg. 100.

Augmentation de taille : 7 cm. 1/2.

Lésions très améliorées partout, disparues en de nombreux points. On constate un léger développement des seins en dépit du caractère fixé de l'infantilisme. Etat général excellent : appétit, sommeil, gaieté, activité normaux. Cette malade qui touchait au marasme a subi une transformation complète (6 Photos).

Observation publiée dans le Bull. de la Soc. médico-chir. de l'Indochine, avril 1935, n° 3 par mon collaborateur TRUONG VAN QUE.

OBSERVATION XV. — LE VAN HUONG, 22 ans. Lèpre mixte et paludisme ; état cachectique ; sénilisme. Début présumé : 3 ans. Nerfs très hypertrophiés. Cubital D. un doigt, C. G. : un crayon, S. P. E. D. et G. plume d'oie. Traité uniquement au bleu de méthylène combiné avec quelques séries de rouge neutre. Pas de chaulmoogra.

Durée du traitement : 8 mois.

Quantité de bleu injecté : 623 cm³.

Augmentation de poids : 3 kg.

Malade blanchi cliniquement ; le mucus nasal est devenu négatif, la biopsie est encore positive.

HUONG est métamorphosé ; il semble avoir rajeuni ; toutes les lésions ont disparu *mais prennent encore le bleu*. Avant le traitement, c'était un être vieillot, faible, asthénique, soucieux ; à la fin du traitement il est redevenu fort, actif, gai, coloré, euphorique.

Observation publiée dans le Bull. Soc. médico-chir. de l'Indochine n° 2, 1935).

Les lésions ont récidivé *in situ* 3 mois après la cessation du traitement avec prédominance des lésions tubéreuses. Traitement repris avec adjonction de chaulmoogra : amélioration continue.

Polyclinique municipale de Saïgon.

J'adresse ici le témoignage de ma gratitude à MM. les docteurs LAIMÉ et PUGNAIRE Oto-rhino-laryngologues, NGUYEN-VAN-TAN, ophtalmologue ; à MM. les médecins indochinois LÊ-VAN-PHUNG, NGUYEN-VAN-KHAI, TRAN-VAN-HANH, DÔ VAN HOANH, TRUONG-VAN-QUE, NGUYEN-NGOC-NHUAN, à l'Institut Pasteur de Saïgon, à l'Institut prophylactique VERNES de Saïgon, dont la précieuse collaboration m'a permis de mener à bien mes essais sur le bleu de méthylène.

COMMUNICATIONS

ACTION DE LA CARENCE C SUR L'IMMUNITÉ ACQUISE
DES COBAYES INFECTÉS DE TYPHUS EXANTHÉMATIQUE

Par P. GIROUD

Nous avons rapporté, dans une note antérieure, les modifications de l'évolution d'un virus fixe comme l'est le virus du typhus historique de Tunis au cours de la carence C du cobaye (1). Nous avons voulu juger ici de l'action d'un régime de carence C sur l'immunité des animaux vaccinés par une première infection.

Nous avons choisi 30 cobayes dont les primo-infections typhiques remontaient à plusieurs mois (2 à 9 mois). La primo-infection, réalisée par voie péritonéale avec le virus murin mexicain de ZINSSER, avait été marquée par une fièvre importante, par la présence d'un orchite. Ces 30 animaux furent divisés en deux lots comparables et nourris l'un à un régime comportant du chou, du blé aggloméré, du foin et recevant aussi 100 mg. d'acide ascorbique, l'autre mis au régime RANDOIN de carence C, auquel on a ajouté environ 1 mg. d'acide ascorbique. Douze jours après le début de ce régime, le taux d'acide ascorbique de la surrénale de ces animaux était au voisinage de 1 mg. 50 par gramme de tissus frais pour le régime normal et 0 mg. 11 pour les animaux carencés (A. GIROUD).

Tout en leur continuant ces différents régimes, les cobayes furent infectés par voie péritonéale avec le virus du typhus historique de Tunis.

RÉACTIONS DES ANIMAUX APRÈS L'INOCULATION D'ÉPREUVE. —

a) *Cobayes témoins au régime normal* : 12 cobayes ne font aucune température anormale, 3 font des fièvres pendant deux jours.

b) *Cobayes en carence* : 11 cobayes ne font aucune réaction thermique, 4 font une élévation thermique légère pendant un, deux et trois jours. Aucun des animaux de ces deux lots n'avait donc fait de courbe thermique ressemblant même de loin à un typhus.

Ces faits montrent, contrairement à ce que nous avions pensé, que les cobayes en carence ou au régime normal se comportent

(1) P. GIROUD. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1936, t. CXXI, p. 714.

apparemment de même envers une réinfection, aussi avons-nous cherché si, dans certains cas, une infection inapparente n'était pas passée inaperçue. Nous avons, pour cela, prélevé au 20^e jour les cerveaux des cobayes des deux groupes, animaux carencés et animaux témoins, et les avons inoculés à autant de cobayes neufs. Ceux-ci ne font pas de fièvre typhique, les réactions thermiques de ces animaux pouvant s'expliquer chez les animaux issus des animaux carencés par une infection autre qu'une infection typhique, ils furent éprouvés avec un virus authentique pour mettre en évidence leur immunité.

On a constaté les faits suivants :

PREMIER GROUPE : *Animaux ayant reçu les cerveaux des animaux témoins au régime normal.* — Aucun des animaux de passage ne fait de réaction thermique et, lors de l'épreuve avec un virus typhique, épreuve faite un mois après, aucun animal n'est vacciné. Les animaux témoins au régime normal n'ont pas fait de maladie même inapparente lors de l'épreuve.

DEUXIÈME GROUPE : *Animaux ayant reçu les cerveaux provenant des animaux carencés.* — Quatre de ces animaux de passage font une fièvre, les autres animaux ne font aucune réaction thermique. A l'épreuve au bout d'un mois, trois animaux sont vaccinés, les autres font des typhus. Les trois animaux vaccinés sont issus chacun de trois groupes de cobayes carencés, infectés depuis deux et cinq mois. Ces animaux carencés, éprouvés au bout de plusieurs mois, ont transmis une infection qui a réussi à vacciner dans chaque groupe un animal sur deux ; trois animaux carencés au moins sur quinze ont donc fait une maladie inapparente au moment de l'épreuve.

Ces faits mettent en évidence, dans certains cas, l'importance des régimes sur l'immunité conférée par l'infection typhique du cobaye, la carence C peut permettre le développement d'une maladie inapparente du cobaye et ainsi faire disparaître l'immunité.

Ces faits nous montrent, une fois de plus, l'importance de la notion du terrain ; ne pourrait-on concevoir que des hommes en famine, anciennement infectés, puissent, eux aussi, présenter une réinfection sous forme de maladie inapparente et, partant, être des agents inconscients de contamination typhique ou même ne pourraient-ils perdre complètement leur immunité acquise et faire des réinfections typhiques.

*Travail du Laboratoire de la Chaire de Médecine
du Collège de France et de l'Institut Pasteur.*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE ÉTIOLOGIQUE DE LA LYMPHANGITE ENDÉMIQUE ET DE L'ÉLÉPHANTIASIS

Par J. TISSEUIL

Nous avons tout d'abord recherché quel pouvait être le rôle de la filaire de BANCROFT dans la lymphangite et l'éléphantiasis, en Guyane; nous sommes arrivé à la conclusion que la filaire n'a aucune action ni sur l'apparition, ni sur le développement de ces affections.

Nous nous sommes également demandé quelle action pouvaient avoir les microbes pyogènes, streptocoque, staphylocoque... dans ces mêmes affections. Dans ce but, nous avons fait, autant qu'il a été possible de le faire, des hémocultures au moment des accès de fièvre.

D'autre part, nous avons pu pratiquer quelques injections d'antigène pour la recherche de la réaction de FREI.

Ce sont les résultats de ces recherches, ainsi que les observations que nous avons été amené à faire dans ces affections que nous présentons aujourd'hui.

Hémocultures. — Les hémocultures ont été faites en bouillon ordinaire. La quantité de bouillon était de 150 cm³, par flacon; et 5 cm³ de sang étaientensemencés.

Ces hémocultures ont été conservées à l'étuve de 8 à 15 jours. Les prélèvements de sang ont été faits aussi près que possible du début des crises de lymphangite. Des frottis étaient recueillis en même temps pour établir la formule leucocytaire et rechercher les hématozoaires.

Les températures des malades sont axillaires.

OBSERVATION 1. — Le malade G... est atteint d'éléphantiasis des deux jambes. La première hémoculture est faite au troisième jour de cette crise, alors que la température axillaire est de 38°5, au matin du 10-7-34; elle sera toujours négative le 21-7 suivant.

Formule leucocytaire : Poly. 76, Eosino. 1, Mono. 14, Lympho. 9.

Le 25-9-34, une nouvelle crise est survenue depuis la veille, et l'hémoculture à 11 heures, la température axillaire étant de 39°9, sera négative après 10 jours d'étuve.

Formule leucocytaire : Poly. 93, Eosino. 1, Mono. 4, Lympho. 2.

Il y a deux mois, la crise de lymphangite avait atteint la jambe gauche, cette fois c'est la jambe droite.

Le lendemain matin une nouvelle hémoculture est faite, alors que la température est encore à 39°5; elle sera également négative.

Formule leucocytaire : Poly. 83, Eosino. 1, Mono. 12, Lympho. 4.

OBSERVATION 2. — D... a depuis la veille une crise de lymphangite de la jambe droite; le 22-8-34, à 9 heures, il a 38°4, l'hémoculture qui est faite à ce moment sera négative après 15 jours d'étuve.

OBSERVATION 3. — J. F... a eu à la face palmaire de la main gauche quelques pustulettes qui ont guéri en 48 heures; mais depuis le 9-9, une nouvelle est sortie à la face externe de la phalange de l'auriculaire gauche, dont le frottis contient de nombreux staphylocoques. Le 10-9, vers 16 heures, éclate une crise de lymphangite; et le 11 au matin, sur la face interne du membre supérieur gauche existe une bande rouge étroite, le sein gauche est infiltré et douloureux.

La température est de 39°2, et l'hémoculture faite est négative après 10 jours d'étuve.

Formule leucocytaire : Poly. 81, Eosino. 3, Mono. 14, Lympho. 2.

OBSERVATION 4. — B... est malade depuis trois jours lorsque nous la voyons le 19-9-34, à 15 h. 30; elle a 38°5, mais plus tard dans la soirée elle aura 39°5; elle se plaint de sa jambe gauche qui est infiltrée, rouge chaude. L'hémoculture faite à ce moment est négative après 15 jours d'étuve.

Formule leucocytaire : Poly. 68, Eosino. 8, Mono. 18, Lympho. 6.

OBSERVATION 5. — B..., arabe, est malade depuis huit jours, sa jambe gauche est tuméfiée, rouge foncé, chaude, avec une trainée qui remonte jusqu'à moitié de la face interne de la cuisse, avec dans l'aîne un gros ganglion, non douloureux. Sa température axillaire est 38°6. L'hémoculture faite est négative 15 jours plus tard.

Formule leucocytaire : Poly. 62, Eosino. 2, Mono. 33, Lympho. 3.

OBSERVATION 6. — D... est tombée malade au cours de la nuit, ayant 40°, et le lendemain, 14-1-35, à 10 heures, elle a 39°1, axillaire, sans troubles généraux. La jambe gauche est rouge, très infiltrée, le ganglion inguinal du même côté est gros. La jambe droite est éléphantiasique depuis de nombreuses années. Cette malade n'aurait pas eu de crise depuis cinq ans qu'elle a passé en Europe, c'est la première après son retour à la colonie depuis quelques mois.

L'hémoculture pratiquée est négative 15 jours plus tard.

Formule leucocytaire : Poly. 92, Eosino. 0, Mono. 5, Lympho 3.

OBSERVATION 7. — CH..., arabe, lépreux, le 30-1-35, a une nouvelle crise de lymphangite de la jambe gauche. La température axillaire est de 40°5.

L'hémoculture est négative après 10 jours d'étuve.

Formule leucocytaire : Poly. 84, Eosino. 0, Mono. 15, Lympho. 1.

OBSERVATION 8. — B. E... souffre irrégulièrement de crises de lymphangite. Le 21-2-35, à 15 heures, elle est prise de violents frissons, de vomissements. Lorsque nous la voyons le lendemain, le sein gauche est tendu, rouge, très douloureux. La température axillaire est à 40° et le soir elle atteindra 41°5.

L'hémoculture est négative après 10 jours d'étuve.

Formule leucocytaire : Poly. 86, Eosino. 0, Mono. 13, Lympho. 1.

Nous avons pu ainsi faire dans de bonnes conditions 10 hémocultures, qui toutes ont été négatives; nous devons avoir quelques

chances d'obtenir la culture d'un germe tel que le streptocoque ou le staphylocoque s'il avait été en cause alors que la température avoisinait 40°.

Symptômes généraux. — La crise de lymphangite, avec son cortège de symptômes dramatiques, avec son cycle, avec sa périodicité, s'avère de toute observation comme une entité pathologique.

Les frissons sont violents, prolongés, accompagnés de vomissements. La température est très élevée, le premier jour; elle tombe ensuite, pour une durée de trois jours environ; certaines crises durent plus longtemps. L'état général n'est pas le plus souvent atteint. La vie n'est pas menacée, cependant il arrive que quelques-unes soient suivies de décès.

La périodicité des crises, encore plus que tous les autres symptômes, individualise cette affection. Tous les malades sont unanimes à affirmer que leurs crises surviennent à date fixe, avec pour chacun une période déterminée: cette période est de quelques jours, d'une semaine, d'un à plusieurs mois, ou même d'une ou plusieurs années.

Beaucoup de femmes signalent que leurs crises apparaissent avant ou après leurs règles.

Pendant de nombreuses années, ces crises se répètent; très rapprochées au début, elles s'espacent après des mois et des années, et cessent parfois chez des patients qui ont de gros éléphantiasis, mais chez certains autres elles continuent cependant.

La cause provocatrice échappe le plus souvent, mais il n'est pas rare que la crise soit déclenchée par une minime blessure, une fine excoriation de la peau. Par cette fissure se fait parfois la pénétration, dans l'organisme, de microbes pyogènes qui, la crise proprement dite finie, provoqueront la formation d'abcès. Dans le dernier cas que nous avons eu à observer, chez une femme d'âge moyen, les crises étaient fréquentes, au moins une par semaine; elles survenaient, parfois, quelques heures seulement après une mince excoriation de la peau, comme celle qu'elle nous montrait, ayant l'aspect d'un petit copeau de 5 mm. de long, à peine saillant, atteignant sans doute le derme superficiel, sur la face palmaire de l'index gauche; cette excoriation n'était le centre d'aucune infection locale, tandis que le sein était infiltré, rouge, douloureux. Pendant une observation de deux années, nous avons vu de nombreux cas de lymphangite et d'éléphantiasis, mais seulement deux cas d'éréthyspèle de la face.

Recherche de la réaction de FREI. — Toutes ces observations nous avaient amené à penser que l'agent de la lymphangite et de l'éléphantiasis devait être un virus voisin de celui de la maladie de NICOLAS et FAVRE. Cette hypothèse nous parut d'autant plus utile à

vérifier que des cas d'éléphantiasis européen commençaient à lui être attribués.

Ainsi nous avons recherché quel pouvait être le sens de la réaction de FREI chez quelques-uns de nos malades.

L'antigène que nous avons utilisé est l'antigène de LEVADITI n° 872, que nous avons reçu à Cayenne le 2 février 1935, envoyé de Paris fin décembre 1934.

1° Le 8-2-35, une injection intradermique est faite à deux éléphantiasiques, avec production d'une papule de 5 mm. Dans les quatre jours qui suivront, la réaction apparaîtra sous la forme d'une petite papule acuminée de 2 mm. de diamètre, pour régresser ensuite. L'une de ces patientes revue après un mois, n'aura plus aucune réaction locale :

2° Le 11-2-35, l'intradermo-réaction est faite chez 4 patients.

a) une femme ayant de longue date un gros éléphantiasis des jambes, la réaction aura 1 mm. de diamètre le lendemain, pour disparaître complètement le 20 suivant ;

b) une femme, sans avoir d'éléphantiasis, qui a fait une crise de lymphangite, constatée par nous. Environ une demi-heure après l'injection, la papule rosée a 1 cm. de diamètre et est entourée d'un érythème de 1 cm. de large. Le lendemain la papule a 5 mm. de diamètre, puis le 13, 1 cm. 1/2 ; le 14, 1 cm. ; du 15 au 22, elle n'a plus que 2 mm., et le 3-3, elle a complètement disparu.

Cette réaction est donc positive.

c) un homme éléphantiasique des jambes : le 12, la réaction est un point rose, ce qu'elle restera pendant quatre jours ;

d) L... présente des ulcères aux chevilles, avec début d'éléphantiasis des jambes ; les 12 et 13, la papule a 1 à 2 mm. de diamètre ; le 15, elle a 1 mm. ; le 28, elle a disparu ;

e) le 22-2, chez M..., lèpreuse, qui a de l'éléphantiasis des jambes et d'un bras, l'intradermo-réaction est pratiquée ; les jours suivants elle n'aura que 1 mm. de diamètre, pour ne plus exister six jours plus tard. .

Ainsi nous avons pu pratiquer sept réactions de FREI, dont six, chez des éléphantiasiques, qui ont été négatives et une chez une lymphangitique qui a été positive.

Ce petit nombre de réactions ne peut nous permettre de tirer une conclusion, des recherches nombreuses sont évidemment nécessaires.

CONCLUSIONS

En Guyane, la lymphangite, et l'éléphantiasis le plus souvent, nous paraissent dus à un virus voisin de celui de la maladie de NICOLAS et FAVRE mais différent.

Travail de l'Institut d'Hygiène de Cayenne.

EXISTENCE DE LA PRÉMUNITION DANS LA RICKETTSIOSE NATURELLE OU EXPÉRIMENTALE DU CHIEN

Par A. DONATIEN et F. LESTOQUARD

Nous avons signalé, à la séance du 12 juin 1935 de la Société de Pathologie exotique, l'existence en Algérie d'une *Rickettsia* pathogène du chien que nous avons proposé de nommer *Rickettsia canis*. Ce parasite est très fréquent en Algérie puisque, sur 212 examens d'étalement de sang de chiens malades effectués depuis mai 1935, il a été trouvé 42 fois tandis que *Piropl. canis* n'était rencontré que 10 fois. Il nous est arrivé souvent de recevoir des étalements de sang prélevés sur des chiens présentant de l'hyperthermie et des signes généraux et que l'on soupçonnait atteints de piroplasmose parce qu'ils étaient porteurs d'un plus ou moins grand nombre de tiques de l'espèce *Rhipicephalus sanguineus*. Très rarement le piroplasma était rencontré : c'est ainsi que, de 1926 à 1935, sur 158 examens de sang de chiens malades, *Piropl. canis* a été trouvé seulement 18 fois. Nous avons certainement laissé échapper un nombre plus ou moins important de cas de rickettsiose sur les 140 prélèvements pour lesquels nous avons conclu que l'examen avait donné un résultat négatif.

La rickettsiose est naturellement transmise par la tique *Rhipicephalus sanguineus*, qui est infectante à tous les stades et chez laquelle le virus est héréditaire. Cette tique est, en Algérie, très fréquente d'avril à octobre. Elle est appelée « la tique du chien », car elle a une prédilection marquée pour cette espèce. Elle est exceptionnellement rencontrée du 1^{er} novembre au printemps suivant.

La rickettsiose du chien est une maladie grave, souvent mortelle. Elle se caractérise cliniquement par une température élevée, continue, qui baisse brusquement aux approches de la mort. Le signe principal est constitué par une somnolence extrême, qui est parfois une véritable torpeur. Le chien, indifférent à tout ce qui l'entoure, ne mange ni ne boit et s'amaigrit rapidement. Le plus souvent, on voit au niveau de l'abdomen, de la face interne des cuisses un exanthème d'importance variable. La peau montre des macules constituées par des extravasations sanguines siégeant dans le derme et qui sont visibles à la face interne du tégument quand celui-ci est soulevé.

L'hyperthermie, les signes nerveux et l'exanthème permettent de classer cette maladie dans le groupe des fièvres exanthématiques.

A l'autopsie, on ne voit d'autres lésions qu'une légère hypertrophie de la rate dont la pulpe est restée ferme et une moelle osseuse rouge et diffluyente.

Le diagnostic est effectué du vivant de l'animal par la constatation, sur un étalement de sang, d'un plus ou moins grand nombre de *Rickettsia* dans les monocytes. Assez souvent le parasite est rare et un examen prolongé est nécessaire pour le mettre en évidence. A l'autopsie, au contraire, la richesse de certains organes est telle qu'un examen rapide suffit pour déceler les *Rickettsia*. Par ordre de fréquence du parasite dans les organes ou tissus, ceux-ci peuvent être classés comme il suit : poumons et capillaires méningés (ce qui explique sans doute la somnolence) très riches, puis le foie, puis le rein, puis les organes hématopoïétiques : moelle osseuse, rate et ganglions. On peut également trouver des *Rickettsia* dans les surrénales, dans le pancréas, dans le myocarde, dans la muqueuse intestinale, dans le derme, notamment au niveau des macules. Le sang de la veine axillaire est parfois assez abondamment parasité : c'est à ce niveau que nous avons vu *R. canis* pour la première fois.

La richesse du poumon et du foie permettent de poser sur l'animal vivant un diagnostic certain et rapide par l'examen d'un frottis d'un fragment de ces organes obtenu par ponction. La technique de la ponction du foie a été décrite par Ch. NICOLLE et CONOR. La ponction du poumon s'effectue au niveau de la partie moyenne du thorax au moyen d'une aiguille d'un calibre de 1 mm. 5 et d'une longueur de 5 cm. L'aiguille, montée sur une seringue, est enfoncée perpendiculairement dans le poumon. On aspire afin de retirer du sang et un peu de tissu pulmonaire qui est écrasé et qui sert à faire le frottis. On a ainsi un résultat beaucoup plus rapide que par l'examen du sang de la circulation périphérique qui est souvent négatif tandis que l'examen d'un frottis de poumon montre des *Rickettsia* après quelques instants de recherche.

Cette infection intense du poumon nous a incités à rechercher si les parasites persistaient dans cet organe après la guérison clinique.

Notre collègue PLANTUREUX sacrifie chaque année un grand nombre de chiens de fourrière soit pour préparer du sérum contre la maladie du jeune âge, soit pour préparer du vaccin antirabique formolé. Nous avons pu ainsi, du 6-11-35 au 18-3-36, examiner les frottis de poumons de 106 chiens. Les résultats obtenus sont les suivants :

Novembre 1935 : 12 chiens examinés, 1 présente des *Rickettsia* ;

Décembre 1935 : 26 chiens examinés, 5 présentent des *Rickettsia* ;

Janvier 1936 : 9 chiens examinés, 2 présentent des *Rickettsia* ;

Février 1936 : 46 chiens examinés, 15 présentent des *Rickettsia* ;

Mars 1936 : 13 chiens examinés, 4 présentent des *Rickettsia*.

Si on admet que les chiens s'infectent au moment où *Rhip. sanguineus* est abondant, c'est-à-dire au plus tard en octobre, on voit qu'en février et mars, soit 4 et 5 mois après l'infection, les *Rickettsia* sont encore présents dans l'organisme. On peut en conclure que l'évolution de la Rickettsiose du chien comprend un accès aigu de première invasion, suivi d'un stade prolongé (5 mois au moins) d'infection chronique.

Cette notion de la persistance du virus se vérifie au cours de l'étude expérimentale de la maladie. Celle-ci peut, en effet, être transmise par l'inoculation à une espèce sensible de sang ou de dilution d'organes (poumon) prélevés sur un sujet au moment de l'accès aigu. Jusqu'ici les espèces sensibles se réduisent à deux : le chien et le singe *Macacus inuus*.

On a pu expérimenter avec deux souches de virus :

une provenant de l'Annexe de l'Institut Pasteur d'Algérie située à Kouba (banlieue d'Alger) ;

l'autre provenant de Boufarik et qui nous a été adressée par notre confrère RAMPON au moyen de tiques récoltées dans un chenil où sévissait la maladie : 6 chiens malades, 4 morts.

Avec la souche Kouba nous avons effectué les expériences suivantes :

1° Le chien n° 1 présente au mois de mai 1935 un accès aigu de la maladie naturelle. On trouve, dans son sang, *R. canis* du 16-5 au 4-6. A partir de cette date, le parasite ne se montre plus et, parallèlement, on assiste à la guérison clinique. Le 11-7, on pratique la splénectomie. Sur les frottis de rate examinés, on voit des *R. canis*. En outre, à partir du 15-7, le parasite est constaté régulièrement par l'examen du sang. Simultanément, la courbe thermique de l'animal évolue entre 39 et 40°, avec un clocher à 40°6 le 24-7. Les parasites disparaissent le 6-8. L'animal succombe le 17-8. On trouve encore des *R. canis* dans le sang de la veine axillaire et dans la moelle osseuse.

Donc, 37 jours après la guérison clinique, la splénectomie a déterminé la réapparition de *R. canis* dans le sang de la circulation périphérique.

2° Le 26-6-35, on enlève la rate du singe 22 qui a présenté un accès expérimental du 7 au 14-6. Les frottis de l'organe attestent la présence de *R. canis*. Cette rate, broyée et émulsionnée, est inoculée par moitié aux deux singes 10 et 11. Le singe 10, neuf à la maladie, présente, après 7 jours d'incubation, un accès typique. Le singe 11, guéri depuis 18 jours de rickettsiose expérimentale, ne présente aucune réaction. Ce même singe 11 dont l'infection initiale remonte au 17-5-35, se cachectise progressivement et finit par être sacrifié *in extremis* le 19-11-35. 60 cm³ de son sang sont inoculés au singe 14 qui, après 7 jours, présente un accès net de rickettsiose.

Ainsi, 18 jours après la guérison clinique, le singe 11 a supporté sans dommage une réinoculation. En outre, *R. canis* a pu être mis en évidence 156 jours après la terminaison de l'accès aigu de première invasion.

Avec la souche Boufarik, nous avons effectué 12 passages sur 22 chiens par inoculation du sang ou de dilution d'organes prélevés au moment de l'accès aigu. Au cours de cette étude expérimentale, dont les détails seront publiés quand elle sera achevée, nous avons pu obtenir des résultats analogues à ceux que nous avons acquis précédemment.

1° Le chien 28, inoculé le 20-9-35, a présenté, après 8 jours d'incubation, un accès aigu d'une durée de 16 jours, suivi de guérison clinique. Le 16-11, cet animal a été splénectomisé. Des *R. canis* ont été vus sur des frottis de la rate extraite. En outre, du 18-11 au 7-12, *R. canis* a été constaté régulièrement à l'examen microscopique du sang. La température a dépassé 39° le 27 et le 28-11, et les 2 et 3-12.

Donc, 33 jours après la guérison clinique, *R. canis* persistait dans l'organisme du chien 28 et la splénectomie a provoqué un accès parasitaire accompagné d'un léger accès thermique.

2° Nous avons pu éprouver la résistance de 2 chiens guéris d'un accès aigu de rickettsiose.

Le chien 36, du 4^e passage, inoculé le 23-10-35, a présenté un accès thermique et parasitaire, qui s'est terminé le 18-11.

Le chien 37, du 5^e passage, inoculé le 8-11, a fait un accès thermique, parasitaire et clinique (sommolence marquée, exanthème) qui s'est terminé par la guérison le 3-12.

Ces deux chiens ont été réinoculés le 26-12, à l'occasion du 9^e passage, en même temps que les chiens neufs 5 et 151.

Le chien 5 a commencé à réagir le 3-1-36 et a été sacrifié le 8-1 pour fournir le matériel virulent destiné à assurer le 10^e passage.

Le chien 151 a commencé également sa réaction le 3-1 en présentant un accès thermique, parasitaire et clinique terminé par la mort le 31-1.

Par contre les chiens 36 et 37 n'ont présenté ni accès thermique, ni accès parasitaire.

Donc 38 et 23 jours après la guérison de l'accès aigu, les chiens 36 et 37 ont supporté, sans réaction d'aucune sorte, une réinoculation de *R. canis*.

De ces observations et de ces expériences, il résulte que :

1° *R. canis* persiste dans l'organisme longtemps après la guérison clinique d'un accès aigu, naturel ou expérimental (5 mois au moins) ;

2° Les animaux, guéris d'un accès aigu, supportent une réinoculation sans présenter de symptômes morbides.

On pourrait objecter que, parmi les 22 chiens que nous avons inoculés pour assurer les 12 passages de *R. canis* de la souche BOUFARIK, un certain nombre pouvait être en état d'infection chronique. Cependant, à l'inoculation, tous ont présenté un accès aigu plus ou moins grave. Nous pouvons répondre que ces animaux recevaient des doses considérables de virus (au moins, par inoculation intraveineuse, 20 cm³ de sang dans lequel *R. canis* était constaté à l'examen microscopique). On sait que l'immunité et, à plus forte raison, la prémunition peuvent être rompues quand l'épreuve est trop forte. Enfin, la gravité des accès a été variable, et on peut penser que les animaux qui ont réagi légèrement étaient des infectés chroniques de *R. canis*.

3° La splénectomie d'un animal guéri depuis plus d'un mois est suivie d'un accès aigu thermique et parasitaire. C'est ce que l'on constate dans certaines maladies à hématozoaires : piroplasmoses, anaplasmoses, bartonelloses, maladies qui confèrent la prémunition.

Ces divers ordres de faits démontrent clairement que la rickettsiose du chien confère la prémunition et non l'immunité.

D'ailleurs, cette longue persistance du virus dans des fièvres exanthématiques dues à des *Rickettsia* a déjà été mise en évidence à maintes reprises. Nous citons, entre autres, le premier cas et les deux derniers :

1° En 1921, BACOT récoltait à Varsovie, entre le 31-3 et le 5-4, des poux infectés de *Rickettsia* extra-cellulaires. Il présenta, à partir du 7-4, une poussée fébrile aiguë, suivie d'un état pathologique analogue à la fièvre des tranchées. Pendant cette même période, BACOT nourrissait sur lui-même un stock de poux provenant d'Angleterre et dont la souche était indemne de *Rickettsia* depuis plus de deux ans. Cette absence d'infection avait été de nouveau contrôlée juste avant le début de la maladie de BACOT. Le 27-4, des *Rickettsia* commencèrent à apparaître sur les poux provenant d'Angleterre et leur étude montra qu'elles étaient toutes extra-cellulaires. Enfin, BACOT continua d'infecter les poux jusqu'au mois de septembre soit 4 mois après le début de la maladie et 3 mois après la guérison complète. Il y a tout lieu de penser que BACOT avait été infecté par les poux de Varsovie et que les *Rickettsia* qu'il avait transmises aux poux neufs de Londres étaient identiques à celles qui infectaient naturellement les poux polonais (1).

2° Nous avons présenté à la séance du 24-12-35 de l'Académie de médecine une note dans laquelle nous démontrions la persis-

(1) WOLBACH, TODD et PALFREY. *The etiology and pathology of typhus*, 1922, pp. 130-131.

tance de *R. canis* dans l'organisme après guérison. Notre conclusion était la suivante : « L'existence de la prémunition dans une maladie du groupe des fièvres exanthématiques autorise à se demander si d'autres infections de l'homme et des animaux (Heart-water), causées par des *Rickettsia*, ne comportent pas la prémunition. S'il en était ainsi, la persistance du virus chez les sujets cliniquement guéris éclairerait certains points encore obscurs de l'épidémiologie de ces maladies (1).

3^o A la séance du 8-1-36 de la *Société de Pathologie exotique*, LÉPINE et SAUTTER montrent que le virus du typhus murin peut être retrouvé dans l'encéphale du spermophile jusqu'au 374^e jour après l'inoculation et concluent dans des termes analogues à ceux que nous avons employés : « les faits rapportés se classent parmi les plus longues persistances connues de virus dans le névraxe et sont susceptibles d'aider à l'explication de certains points encore obscurs dans l'épidémiologie du typhus » (2).

Tous ces faits plaident en faveur de la persistance du virus et, corrélativement, de l'existence de la prémunition dans les fièvres exanthématiques dues à des *Rickettsia*.

Institut Pasteur d'Algérie.

INFECTION DU MERION (*MERIONES SHAWI* LATASTE) PAR LE *SPIRILLUM MINUS* CARTER,

Par G. BLANC et M. NOURY.

Un certain nombre de mammifères, particulièrement des rongeurs, ont été reconnus porteurs de spirilles. Les travaux de ZUELLER (1921), WERNER WORMS (1926), MC DERMOTT (1928), SCHOCKAERT (1929), ROBERTSON (1930), pour ne citer que les principaux, ont permis de ramener à une seule espèce, de virulence plus ou moins marquée et plus ou moins variable, les divers Spirilles décrits chez ces mammifères.

Ces spirilles, agents pathogènes du sodoku, appartiennent à l'espèce *Spirillum minus*, CARTER 1887, que certains auteurs (BRUMPT, RHEES) rangent dans le genre *Spirella*, créé par DUBOSCQ et LEBAILLY pour le parasite spiralé de l'estomac du chien.

(1) A. DONATIEN et F. LESTOQUARD. Sur la persistance de *R. canis* dans l'organisme du chien après guérison. *Bull. Acad. Méd.*, t. CXIV, 1935, p. 857.

(2) LÉPINE et SAUTTER. Sur la durée de la conservation du typhus murin dans l'encéphale du spermophile. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXIX, 1935, p. 13.

Les mammifères, porteurs de *Spirillum minus*, peuvent être rangés en deux catégories : la première comprend ceux chez lesquels la découverte du parasite a été faite directement par l'examen microscopique, la seconde, ceux dont l'infection a été révélée indirectement, soit par l'apparition, chez l'homme, d'une maladie fébrile, le Sodoku, à la suite de leur morsure, soit par l'apparition d'une infection expérimentale provoquée, chez les animaux de laboratoire, par l'inoculation de sang ou de tissus broyés, des porteurs de spirilles.

A ces deux catégories, il y a lieu d'en ajouter une troisième, celle des animaux qui se sont montrés expérimentalement réceptifs à l'infection spirillaire.

La première catégorie comprend les espèces suivantes :

Rat gris *Mus norvegicus* (CARTER, 1887), BANDICOOT, *Mus giganteus* (*Nesocia Bandicola*) (LINGARD, 1899).

Souris, *Mus musculus* (BORREL, 1905, BREINL et KINGHORN, 1906, WENYON, 1906). Campagnol, *Microtus nivalis* (LAVIER, 1921). Cobaye (NIOWAKA, YOSHIGAWA et MUMEMOTO, 1917) (1). Rat de Gambie, *Cricetomys Gambianus* (YORKE et MACFIE, 1921).

La deuxième catégorie comprend : le rat gris (MIYAKE, 1902), les rats noirs : *Mus rattus* (PARMANAND, 1925), *Mus alexandrinus* (ISHIWARA, OHTAWARA et TAMURA, 1916); le bandicoot, *Nesocia Bengalensis* (IYER, 1929); le campagnol, *Microtus Montebelloi* (KOBAYASHI et KODAMA, 1919); une marmotte sp. (HAGA et YOSHIGAWA, 1917); les écureuils : *Sciurus vulgaris* (signalé par NEVEU-LEMAIRE, 1927), *Paraxerus cepapi* (SCHOTTMULLER, 1914), *Xerus getulus* (BOUVERET, 1932, observation inédite, Mogador-Maroc); le putois, *Putorius nivalis* (cité par NEVEU-LEMAIRE, 1927); le furet, *Putorius furo* (NIXON, 1914); le chat (A. KINSON, 1913, YAMADO, 1917); le chien (YORKE et MACFIE, 1921, ont étudié un spirille, trouvé par CARSON chez un *Crycetomys gambianus* inoculé avec du sang de chien) (CAZAMIAN, 1921) (RIPLEY et H. V. SLANT, 1934); le porc (SMALLWOOD, 1929).

La troisième catégorie comprend : le cobaye (OGAGA, 1909), le rat blanc (FUTAKI et collaborateurs, 1917); la souris (WASSILEWSKI, 1911); le lapin (FUTAKI, 1917); la marmotte (FUTAKI, 1917); l'écureuil de gétulie (BLANC et NOURY, 1935); le chat (KASAI, 1923); le chien (MOOSER, 1925); des singes, *Silenus irus* (ISHIWARA, 1917), *Silenus rhesus* (ISHIWARA, 1917), *Macaca sylvanus* (BLANC et NOURY, 1933).

(1) H. S. RHEES a isolé (1931) par culture, du sang et organes d'un cobaye, le *Spirillum minus*. Comme dans le cas des auteurs japonais, nous croyons qu'il s'agit de contamination de laboratoire, comme nous en avons nous-même observé deux cas, chez le cobaye, à Casablanca.

A la liste des rongeurs spontanément infectés de *Spirillum minus*, nous devons ajouter le mérion *Meriones Shawi*, provenant de Marrakech, dont nous avons décelé expérimentalement l'infection.

Au cours de recherches qui ne portaient pas sur le Sodoku, nous avons inoculé, avec du sang humain, un certain nombre d'espèces animales dans l'espoir d'en trouver une capable de mettre en évidence, par sa sensibilité, le virus recherché.

L'une de ces espèces, le Mérion, a transmis à nos animaux de laboratoire une infection dont il était porteur et que nous n'avons diagnostiquée qu'après plusieurs passages.

Le 15 juin 1935, nous inoculons un Mérion, en même temps que des cobayes et des lapins, avec le sang d'un malade. Toutes les séries issues de cobayes et de lapins devaient rester négatives. Celle issue du Mérion, au contraire, devenait positive. L'animal, sacrifié le 27 juin, est en bon état; à l'autopsie, on note cependant que la rate est foncée et plus grosse que la normale. Une hémoculture reste négative.

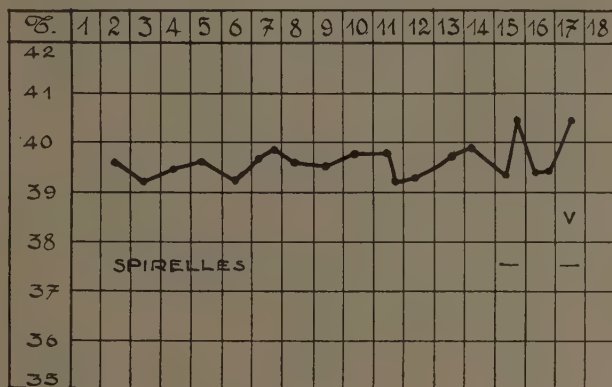


Fig. 1. — Cobaye 34/49, courbe de température. Premier passage du Mérion.

Un cobaye, 34/49, est inoculé, par voie intrapéritonéale, avec 3 cm³ du mélange de broyat de rate et de surrénale en eau physiologique. L'animal reste en parfaite santé; cependant, le 15^e jour de l'inoculation, la température monte à 40°4, retombe à la normale le lendemain et, de nouveau, remonte à 40°4 le 17^e jour (fig. 1). En même temps, apparaît une très discrète réaction scrotale, les testicules ne sont pas fixés, mais le scrotum est un peu congestionné, il donne, à la palpation du doigt, une sensation légèrement rénitente.

Deux examens de sang, faits aux périodes fébriles, ont été négatifs. L'animal est sacrifié le 14 juillet. On note que la vaginale gauche est un peu hémorragique, légèrement adhérente, non épaissie, la rate est augmentée de volume, lisse, les ganglions sous-lombaires sont gros ; péritoine sain, poumons sains.

Un passage est fait, avec un mélange de vaginale, rate et surrénales broyées dans 20 cm³ d'eau physiologique, à trois cobayes et à un écureuil d'arganier (*Xerus Getulus*). Les trois cobayes font, du 9^e au 11^e jour, une élévation de température et présentent la même réaction scrotale plus légère que celle du cobaye précédent.

Cette fois encore, un examen du sang ne révèle aucun parasite, l'écureuil est en bonne santé. Il est sacrifié le 26 juillet. On note que la rate est très grosse. Les cobayes ont été sacrifiés le 24 et 25 juillet. Ils ont une rate augmentée de volume; des vaginales légèrement hémorragiques.

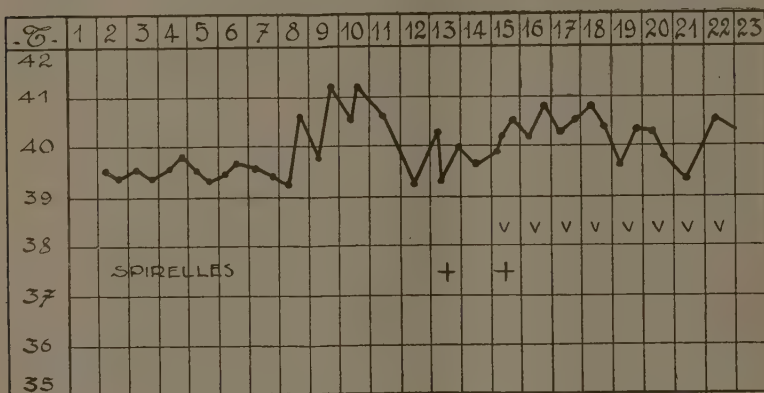


Fig. 2. — Cobaye 38/50, courbe de température. Quatrième passage par cobaye.

De tous ces animaux, cobayes et écureuils, sont faits des passages à d'autres cobayes. Ce n'est qu'au 4^e que la nature de l'infection s'affirme. Les cobayes font une fièvre plus précoce, la vaginalite est de plus en plus marquée et les spirilles sont trouvés dans le sang dès le 13^e jour (fig. 2). Un paralytique général, inoculé avec le sang de cobayes du 3^e passage après le mériion, fait une infection fébrile modérée, qui cède sans traitement (fig. 3).

De ces quelques faits expérimentaux, nous pouvons conclure que le Mériion, comme probablement la plupart des rongeurs, peut être parasité par *Spirillum minus*.

Le virus d'isolement s'est montré relativement peu pathogène pour l'homme et pour le cobaye; chez cet animal, nous n'avons pas noté, aux premiers passages, les signes cardinaux du Sodoku expérimental: Périorchite fibreuse, avec atrophie du testicule et gros ganglions inguinaux; atrésie palpébrale, mauvais état général,

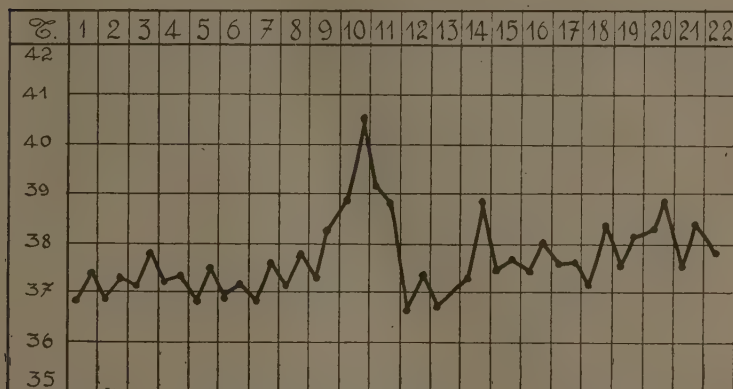


Fig. 3. — Homme, courbe de température. Quatrième passage par cobaye.

nombreux spirilles dans le sang. Tous ces signes sont devenus, après quelques passages, de plus en plus nets et de plus en plus précoces, et rapidement la symptomatologie de la maladie expérimentale et sa gravité ont été superposables à celles que nous avons observées avec les spirilles isolés des rats de Casablanca.

Institut Pasteur du Maroc.

BIBLIOGRAPHIE

- ZUELZER (M.). — Biologische und Systematische Spirochæte Untersuchungen (*Bericht über die 8 Tag. d. Frei. Ver. f. Mikrob. Jena*). *Zentr. Bakt. I. Abt.*, t. LXXXV, p. 154, 1921.
- WORMS (W.). — Vergleichende experimentelle Untersuchungen mit dem Erreger der Rattenbisskrankheit und der Mausspirille. *Zentr. f. Bakt.*, t. XCVIII, p. 195, 1926.
- Mc DERMOTT (E. N.). — Rat bite fever. A Study of the experimental disease, With a critical Review of the literature. *The quart. Jl. of Med.*, t. XXI, p. 433, 1928.
- SCHOCKAERT (J.). — Contribution à l'étude du Sodoku. *Arch. Inter. Med. expériment.*, t. IV, p. 133, 1928.
- ROBERTSON (A.). — *Spirillum muris*: The etiological agent of Rat bite fever. A review. *Ann. trop. medicine a. parasitology*, t. XXIV, p. 367-408, 1930.

- CARTER (A. V.). — Note on occurrence of a minute blood *Spirillum*, in an Indian rat. *Scient. Mem. Med. off. Army India*. Part. III, t. XLV, 1887.
- LINGARD. — Report on Surra in equines, bovines, buffaloes and canines together with an account of experiments conducted with Trypanosomes of rats, bandicoots and fisches 2, part. I, 1899.
- BORREL (M. A.). — Infection vermineuse et Spirochètes chez les souris cancéreuses. *C. R. Soc. Biologie*, t. LVIII, p. 770, 1905.
- BREINL (A.) et KINGHORN (A.). — A preliminary note on a new Spirochæta found in a mouse. *Lancet*, t. II, p. 631, 1906.
- WENYON (C. H.). — Spirochætosis of mice due to *Spirochæta muris* n. sp. in blood. *Journ. of Hygiene*, t. VI, p. 580, 1906.
- NIOWAKA (J.), YOSHIGAWA et MUMEMOTO (E.). — Spirochetosis in the Guinea Pig. *Tokyo, Iji Shinshi*, n° 2007, 1917.
- LAVIER (G.). — Hémogrégaires, Grahamella, Spirochètes et Trypanosomes du Campagnol indigène *Microtus arvalis*. *Bull. Soc. Pathol. exotique*, t. XIV, p. 569, 1921.
- RHEES (S. H.). — Spirochæta isolated from the Guinea Pig. *Journ. of Bacteriology*, t. XXIII, p. 211, 1932.
- YORKE (W.) et MACFIE (J. W. S.). — Laboratory Melting. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, t. XV, p. 149, 1921.
- CAZAMIAN (P.). — *Bull. Soc. Med. Hôp. Paris*, t. XLV, p. 268, 1921.
- RIPLEY (H. S.) et SLANT (V. H.). — Rat bite fever acquired from a dog. *Journ. amer. med. assoc.*, t. CII, 1917, 1934.
- MIYAKE (H.). — Ueber die Rattenbisskrankheit. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, t. V, p. 231, 1899.
- PARMANAND (H. J.). — Rat bite fever with special reference to its ætiological agent. *Ind. Journ. Med. Res.*, t. XI, p. 181, 1923.
- ISHIWARA (K.), OHTAWARA (T.) et TAMURA (K.). — Experimental Rat bite fever. *Journ. of experiment. Med.*, t. XXV, p. 45, 1917.
- IYER (M. A. K.). — A case of Rat bite fever. *Ind. Med. Gaz.*, t. LXIV, p. 571, 1929.
- KOBAYASHI (R.) et KODAMA. — A contribution to the Study of *Spirochæta morsus muris* in the Nippon field vole (*Microtus Montebelloi*) *Kitasato Arch. Exper. Med.*, t. III, p. 199, 1919.
- HAGA (I.) et YOSIGAWA. — Spir. disease prevalent among Marmots. *Tokyo Igakakai Zasshi*, t. XXX, p. 65, 1916.
- NEVEU-LEMAIRE (M.). — Les mammifères réservoirs de virus des maladies infectieuses de l'homme. *Ann. parasit.*, t. V, p. 143, 1927.
- NIXON (J. H.). — Rat bite fever caused by a Ferret. *Brit. Med. Journ.*, t. II, p. 629, 1914.
- ATKINSON (A. G.). — Rat bite fever. *Med. Chronicles*, t. XXV, p. 1, 1913.
- SMALLWOOD (R. P.). — Rat bite fever from the bite of a Pig. *Brit. Med. Journal*, t. I, p. 1159, 1929.
- AGATA (M.). — Die ætiologie der Rattenbisskrankheit. *Deut. Medizin. Woch.*, t. XXXIV, p. 1099, 1908.
- FUTAKI et COLL. — *Spirochæta morsus muris*, the cause of rat bite fever. *Journal of Experim. Med.*, t. XXV, p. 33, 1917.
- KASAI (K.). — Recherches sur *Spirochæta Laverani*. *Journal. Japan. Soc. Vet. Sc.*, t. II, n° 1, 1923.
- MOOSER (H.). — Experimental Studies With a spiral organisme found in a wild rat. *Journal of exp. Med.*, t. XLII, p. 539, 1925.

NOUVEAUX CAS D'ÉVOLUTION COMPLÈTE DU *PLASMODIUM PRÆCOX* DANS LE SANG CIRCULANT

Par A. JOLLY et SICAULT

L'évolution schizogonique et gamétogonique du *Pl. Præcox* dans la circulation générale, signalée exceptionnellement, ne paraît pas aussi rare qu'on le pensait jusqu'à ces derniers temps, si l'on considère les formes de première invasion ou les accès pernicieux.

Un nouvel exemple en est apporté par les observations faites au Maroc au cours de ces derniers mois par le docteur SICAULT, qui a envoyé au professeur MARCHOUX des préparations, aux fins d'examen et de publication. M. MARCHOUX a bien voulu me charger de l'étude des lames envoyées. C'est le résultat de nos examens, accompagnés des observations cliniques de M. SICAULT, que reproduit la présente note.

1^o OBSERVATION 7-I. — ABDALLAH BEN MOULAY AHMED.

« Accès pernicieux, entré à l'hôpital le 19 juillet 1935. Température 38°4, tuphos, rate dépassant de trois travers de doigts les fausses côtes. Exitus le 31 juillet.

Traitement : Quinimax en injection 1 g. 50 et Quinodyl 1 g. 60 ».

L'examen du sang du 25-9-35 montre :

Très nombreux schizontes annulaires fins de type *Præcox*.

Corps en croissant assez nombreux dans l'étalement.

Présence de rosaces en division ou mûres de 18 à 28 mérozoïtes à pigment rassemblé en gros amas central.

2^o OBSERVATION 33-B. — BRAHIM BEN ALI.

« Accès de première invasion probable ; entré à l'hôpital le 18 juillet 1935. Température 38°4, obnubilation ; la rate déborde d'un large travers de main les fausses côtes.

Traitement : 1 g. 60 de Quinodyl, puis 0 g. 50 de Quinimax en injection pendant cinq jours, Præquine 0,02 pendant huit jours.

Les lames sont négatives le 31 juillet. »

Examen de sang du 29-9-35.

Nombreux schizontes annulaires fins, avec présence de taches de MAURER dans les hématies parasitées.

Quelques rosaces en voie de segmentation de 12 à 20 Mérozoïtes et à pigment rassemblé en gros grain central ; de très rares corps en croissant.

3^o OBSERVATION 33-I. — LAHSEN BEN MOHAMED.

« Accès de première invasion probable, entré à l'hôpital le 27 septembre 1935. Température 40°2. Rate percutable mais non palpable. Traitement : Injection de Quinimax à 0,20 pendant deux jours, comprimés de Quinimax à 0,25 pendant deux jours, repos deux jours, puis comprimés de Quinimax à 0,50 *pro die* pendant neuf jours, ensuite 0,75 pen-

dant douze jours. Pendant les cinq derniers jours on a associé 0,03 de Præquine par jour. Lames encore positives le 25 octobre 1935.

Examen de sang :

Anémie marquée : anisocytose, métachromatophilie, hématies nucléées nombreuses.

Très nombreux corps en croissant dans le frottis.

Très rares schizontes annulaires fins.

Une rosace à 18 Mérozoïtes dans l'étalement.

Ces observations sont à rapprocher, du fait que l'on retrouve dans chacune les mêmes éléments parasitaires, mais en proportions différentes. Cependant chacune représente un type spécial :

Nous n'insisterons pas sur la première observation, où l'on a constaté le développement complet du Plasmodium au cours d'un accès pernicieux ; le fait est connu et d'assez nombreuses observations en ont été rapportées.

Les deuxième et troisième observations nous paraissent mériter une mention spéciale, car on n'a pas nettement marqué jusqu'ici la fréquence de ces évolutions parasitaires dans les manifestations de première invasion.

La deuxième observation est à ce point de vue la plus démonstrative.

Dans la troisième, où l'on constate à côté d'un très grand nombre de corps en croissant une si faible pullulation des autres formes parasitaires, il semble que l'on arrive déjà au seuil du stade d'immunisation active contre l'affection, marquée d'un autre côté par les signes hématologiques nets de régénération sanguine constatés ; et il semble que les formes schizogoniques du parasite y soient en voie de disparition totale.

Ceci vient à l'appui d'une autre constatation :

La splénomégalie volumineuse, plus importante qu'il n'est coutume de l'observer dans les infestations par la tierce maligne, qui est signalée dans la deuxième observation, où les formes schizogoniques du parasite sont nombreuses, est aussi très particulière au stade de première invasion, et s'oppose au type présenté par le troisième malade chez lequel on constate la rétrocession presque complète de la rate.

*Travail du Laboratoire du Professeur MARCHOUX,
Institut Pasteur.*

NOTE AU SUJET DU DOSAGE DES ALBUMINES DANS LE SÉRUM SANGUIN

Par P. BONNET

Dans le *Bulletin de la Société de Pathologie exotique* du 11 décembre 1935, WOLTZ formule quelques remarques sur la méthode de dosage des protéines du sérum sanguin que nous avons décrites dans le numéro 1 de 1934 du même *Bulletin*, au sujet de l'équilibre protéique du sérum lépreux.

Afin de justifier notre façon d'opérer nous croyons utile d'apporter les quelques précisions suivantes que nous n'avons pas pu développer dans notre premier mémoire.

1° HOWE lui-même, indique le minimum de 3 heures pour le séjour à l'étuve à 37° du mélange de sérum sulfate de soude; en pratique nous portons ce temps à 4 ou 5 heures. *Même après ce court séjour, le filtrat obtenu est toujours absolument limpide* contrairement à ce que signale WOLTZ à Tananarive, et ceci pour plusieurs centaines de sérums tant au laboratoire de Pointe-à-Pitre qu'au laboratoire de Chimie de l'Ecole d'application de Marseille. Au-dessous de 20°, la solution sursaturée laisse cristalliser le sel, le liquide recueilli sur le filtre étant moins riche en sulfate peut dissoudre une partie du précipité de globuline et fausser par conséquent le dosage de la sérine. Dans ce cas, si l'on veut utiliser cette méthode, il est indispensable de se mettre dans les conditions de température indiquées : on pourra disposer l'entonnoir et son filtre au voisinage d'une étuve à 100°, la chaleur rayonnée portant la température de l'air ambiant aux environs de 20°. Il faut éviter la filtration dans l'étuve à 37° ce qui entraînerait une évaporation du liquide et augmenterait la concentration en sérine.

Il est absolument nécessaire de faire la solution précipitante à l'aide de sulfate de soude anhydre, le mieux est de dessécher soi-même le sulfate de soude cristallisé et de le titrer.

2° *Une méthode clinique doit être essentiellement rapide*, sans manipulations délicates, c'est pour cette raison que nous avons retenu la méthode par différence dans laquelle on déduit le poids de globuline du poids de sérine retranché du poids de l'albumine totale précipitée par l'alcool acétone. Mais avant d'adopter cette manière d'opérer, qui est d'ailleurs celle de la majorité des

auteurs (1) et (2), nous avons comparé les résultats obtenus par cette méthode d'une part à ceux que nous donne la méthode de KAYSER, d'autre part aux teneurs en globuline et sérine qu'indique un dosage direct par pesée de chacun de ces éléments.

Nous avons opéré ces essais comparatifs sur le sérum de bœuf, sur le sérum humain normal et sur le sérum lépreux.

Entre la concentration en albumine totale obtenue par précipitation à l'alcool acétone et la concentration donnée par la somme globuline-sérine l'écart maximum a été de 4 g. o/o. Nous sommes loin des 11 o/o signalés par WOLTZ. *Dans la majorité des cas, la somme globuline-sérine est inférieure à l'albumine totale, ce qui est normal.*

3° Ne nous expliquant pas comment Woltz trouve en général l'inverse, c'est-à-dire une albumine totale inférieure à la somme globuline-sérine, nous avons songé à une cause d'erreur possible due au séjour trop prolongé du sérum à l'étuve à 37°.

Tout d'abord la protéolyse, malgré le cristal de thymol, peut-elle se produire? Son premier effet serait de diminuer la quantité d'albumine; or nous avons vu que la globuline et la sérine donnent un chiffre supérieur à celui de l'albumine totale, cette hypothèse n'est donc pas à envisager.

Une perturbation dans le dosage peut alors provenir de l'entraînement dans le coagulum de globuline d'une certaine quantité de sulfate de soude qui restant dissimulé peut échapper aux lavages ultérieurs. Il est normal de songer que cette quantité de sel adsorbé peut augmenter avec le temps de contact du sérum sulfate de soude et peut expliquer la surcharge du filtre contenant la globuline.

Nous relevons P : 965 de la note en question l'exemple du sérum « X ».

Après 12 heures : globuline : 56 g. 5.

Après 24 heures : globuline : 59 g. 5.

Calcignons alors le précipité de globuline pour voir si le résidu minéral possible dû au sulfate adsorbé croît avec le temps passé à l'étuve à 37°.

Sur un même sérum lépreux, nous faisons trois prises d'essai :

La première est filtrée au bout de 4 heures de séjour à l'étuve à 37°.

(1) KAYSER. Dosage des protéines dans le sérum sanguin. *Bulletin Soc. Chimie Biol.*, t. XII, n° 4, 1930, p. 534.

(2) Variations des protéines sériques au cours de la leishmaniose interne par P. GIRAUD, CIAUDO et R. BERNARD. *Bull. Soc. Path. Ex.*, t. XXVIII, n° 10, p. 923.

La deuxième est filtrée au bout de 12 heures de séjour à l'étuve à 37°.

La troisième est filtrée au bout de 48 heures de séjour à l'étuve à 37°.

Dans les trois cas le filtrat est d'une limpidité parfaite.

Après calcination dans une capsule de platine, au moufle, jusqu'à obtention de cendres blanches, les quantités de sulfate de soude sont :

1^{er} cas. Traces inférieures au 1/10^e de mg. pour la prise d'essai.

2^e cas. 1 g. 50 par litre, soit 0 g. 0015 pour la prise d'essai.

2^e cas. 2 g. par litre, soit 0 g. 002 pour la prise d'essai.

Il y a donc un léger résidu qui n'explique pas cependant les écarts constatés à Tananarive. Pour un dosage rigoureux, il y aurait donc lieu de calciner et de retrancher le poids de sulfate du poids de globuline trouvé; ce sel étant entièrement dissimulé puisque nous avons lavé le précipité de globuline à l'eau acétique jusqu'à disparition du précipité, puis du louche produit par l'addition du chlorure de baryum à 10 o/o.

4^e Nous sommes de l'avis de Woltz quant à la durée de l'exposition du précipité de globuline dans l'étuve à 100°; *une heure est au moins nécessaire pour coaguler parfaitement cette albumine par la chaleur*. De même, comme l'indique KAYSER, la précipitation de la sérine doit se faire à l'aide d'acide acétique au 1/10^e.

Nous avons remarqué, nous aussi bien souvent, la constance remarquable du rapport sérine sur globuline chez le même individu et ceci à plusieurs semaines et à plusieurs mois d'intervalle.

En résumé, lorsque l'on se trouve en présence de nombreux dosages à faire en un temps réduit, la méthode clinique par différence est suffisamment approchée, comme nous l'avons prouvé par de nombreux essais comparatifs.

Si l'on dispose d'un temps suffisant, il est préférable comme le conseille WOLTZ de doser directement globuline et sérine tout en précipitant l'albumine totale par l'alcool acétone comme moyen de contrôle. Si l'on veut avoir des résultats plus rigoureux, il est prudent de calciner le précipité de globuline en particulier lors de séjour prolongé à l'étuve à 37°, pour éviter la surcharge, en général très faible due au sulfate de soude entraîné et dissimulé lors de la précipitation de la globuline.

A PROPOS DES RÉACTIONS DE GÉLIFICATION DANS LES AFFECTIONS TROPICALES

Par G. LEFROU

D'assez récentes communications à la Société de Pathologie Exotique viennent de montrer que les réactions de gélification suscitent toujours l'intérêt des observateurs.

Celle de GILLIER (1) a particulièrement retenu notre attention. Celui-ci en effet guidé par nos travaux sur le déséquilibre protéique du sérum sanguin a été amené à penser qu'une simple réaction de gélification au formol dilué pouvait servir de témoin du déséquilibre protéique et ainsi pouvait être utilisée dans la discrimination des lépreux et des non lépreux.

En se plaçant au seul point de vue de l'équilibre protéique, une communication que nous venons de faire avec L. AUFFRET à la Société de Biologie (2) situe le problème sous son véritable aspect.

Après une centaine d'expériences, il a en effet été constaté les faits suivants :

1) *Une même valeur de déséquilibre protéique donne des temps de lacto-gélification très variable.*

2) *Les sujets ayant un temps normal de lacto-gélification peuvent avoir un déséquilibre protéique.*

3) *Inversement une lacto-gélification rapide peut coïncider avec un déséquilibre protéique normal.*

Comme conclusion, il n'y a aucune corrélation entre le déséquilibre protéique et la lacto-gélification et cette réaction ne peut donc servir à le déceler.

Ce qui est vrai pour la lacto-gélification l'est aussi pour la formol-gélification. Ces deux réactions agissent en effet par un mécanisme identique sur les protides du sérum pour produire le phénomène de gélification que la formol-gélification serait même d'après les travaux parus sur le sujet un test humoral moins sensible que la lacto-gélification.

Le fait d'employer du formol dilué ne change pas les conclusions de l'expérimentation, car c'est justement après avoir fait agir le formol dilué sur des sérums de lépreux que nous avons été amené avec P. BONNET, pour en expliquer les résultats, à doser les protéines sérum.

(1) R. GILLIER. Formol-gélification des sérums lépreux. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVII, p. 709.

R. GILLIER. Une méthode sérique simple différenciant la lèpre et la syphilis. *Bull. Soc. Path. Exot.*, tome XXVII, p. 915.

(2) G. LEFROU et L. AUFFRET. Sur l'absence de corrélation entre la lacto-gélification et le déséquilibre protéique du sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVIII.

Comme les conclusions des essais étaient négatives, sans aucune portée pratique, nous ne les avons pas publiées. Nous croyons devoir maintenant rappeler ces faits datant déjà de cinq ans pour montrer combien en pathologie tropicale il faut être prudent dans l'interprétation des réactions de gélification.

Ayant constaté en effet que la formol-gélification était très rapide chez 20 lépreux tubéreux, nous avons recherché la dose minimum du formol provoquant la gélification.

A cet effet le formol était dilué au 1/2, 1/4, 1/5, 1/10, 1/25, 1/50 dans de l'eau physiologique et non l'eau distillée, si l'on veut tenir compte que les globulines du sérum sont insolubles dans cette dernière.

Suivant la technique habituelle on ajoute à 0,5 de sérum 2 gouttes de la dilution de formol avec une pipette de Levaditi donnant 4 gouttes au 1/10 de cc.

Des 20 sérums de lépreux, 16 donnaient avec une dilution au 1/50 une gélification à la 24^e heure (laps de temps fixé pour la formol-gélification) un sérum donnait même une gélification au 1/200.

La réaction s'avérait intéressante, mais il fallait faire la contre-épreuve en prenant des sérums non lépreux.

A cet effet, profitant des sérums qui nous étaient envoyés au laboratoire pour la réaction de Wassermann-Hecht, nous avons soumis à la même expérimentation 100 sujets atteints d'affections diverses, mais ne présentant aucune lésion lépreuse.

Les résultats peuvent être schématisés ainsi en indiquant les résultats du Wassermann et en désignant par : Fg Formol-gélification normale $\frac{Fg}{10}$ $\frac{Fg}{25}$ $\frac{Fg}{50}$, formol-gélification en 1/10^e, 1/25^e, 1/50^e.

Sur 100 sérums	$\left\{ \begin{array}{l} 90 \text{ Fg} + \text{ dont } \left\{ \begin{array}{l} 52 \text{ avec W} + \\ 38 \text{ avec W} - \end{array} \right. \\ 10 \text{ Fg} - \text{ dont } \left\{ \begin{array}{l} 2 \text{ avec W} + \\ 8 \text{ avec W} - \end{array} \right. \end{array} \right.$
Sur 61 $\frac{Fg}{10}$ +	$\left\{ \begin{array}{l} 51 \frac{Fg}{10} + \text{ dont } \left\{ \begin{array}{l} 35 \text{ avec W} + \\ 16 \text{ avec W} - \end{array} \right. \\ 10 \frac{Fg}{10} - \text{ dont } \left\{ \begin{array}{l} 0 \text{ avec W} + \\ 10 \text{ avec W} - \end{array} \right. \end{array} \right.$
Sur 51 $\frac{Fg}{25}$	$\left\{ \begin{array}{l} 42 \frac{Fg}{25} + \text{ dont } \left\{ \begin{array}{l} 30 \text{ avec W} + \\ 12 \text{ avec W} - \end{array} \right. \\ 9 \frac{Fg}{25} - \text{ dont } \left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ avec W} + \\ 4 \text{ avec W} - \end{array} \right. \end{array} \right.$
Sur 42 $\frac{Fg}{50}$	$\left\{ \begin{array}{l} 14 \frac{Fg}{50} + \text{ dont } \left\{ \begin{array}{l} 11 \text{ avec W} + \\ 3 \text{ avec W} - \end{array} \right. \\ 28 \frac{Fg}{50} - \text{ dont } \left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ avec W} + \\ 23 \text{ avec W} - \end{array} \right. \end{array} \right.$

Ainsi, il existait des gélifications avec des dilutions au 1/50° en dehors de la lèpre et comme conclusion cette réaction ne pouvait servir comme élément de diagnostic de l'affection Hansenienne.

La syphilis, traduite par le WASSERMANN +, n'était pas non plus en cause puisque les formol-gélifications existaient aussi bien avec des WASSERMANN + que des WASSERMANN —. Il fallait essayer de chercher dans la composition même du sérum le mécanisme de la nature et comme nous l'avons déjà dit cela nous a conduit à l'étude de l'équilibre protéique du sérum. Si le dosage des protéines apporte des données chimiques intéressantes en ce qui concerne la physiopathologie des affections, pouvant même être utilisées dans certains cas comme élément de diagnostic (1), il n'en demeure pas moins vrai que la simple rupture de l'équilibre protéique ne suffit pas à expliquer la gélification. Ce phénomène apparaît singulièrement complexe, lié à des facteurs qui pour le moment échappent encore à l'analyse, et par suite on ne saurait être trop prudent, surtout en médecine tropicale, dans l'interprétation pathologique tirée de l'emploi de ces simples réactions.

LA BIOLOGIE DES ESPÈCES ANOPHÉLIENNES DU GROUPE *MINIMUS-FUNESTUS* ET SON UTILISATION PRATIQUE. A PROPOS DE RÉCENTES EXPÉRIENCES

Par M. TREILLARD

W.

Parmi les documents du Congrès Panafricain de médecine de Johannesburg (novembre 1935), deux rapports nous ont particulièrement intéressés : l'un s'intitule : « Contrôle du paludisme en Afrique du Sud par des mesures contre les moustiques adultes dans les habitations », par M. B. DE MEILLON, et l'autre : « Les insecticides comme mesure majeure dans la lutte antipaludique », par le Dr G. A. PARK ROSS. Ces rapports ont spécialement attiré notre attention parce qu'ils illustrent une thèse que nous avons émise dès 1932 en Indochine (1) et reprise en plusieurs notes publiées à la Société en 1934 et 1935 (2). Ces notes, s'appuyant sur des observations et des statistiques faites sur place, durant 3 années, et sur quelques expériences, réalisées à l'insectarium expérimental

(1) G. LEFROU et P. BONNET. Les modifications de l'équilibre protéique du sérum sanguin comme élément de diagnostic précoce de la lèpre. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 11 avril 1934.

de l'Institut Pasteur de Saïgon, préconisaient (tout au moins pour l'Annam méridional, la Cochinchine et le Cambodge oriental) la lutte antiadulte de préférence, ou au moins avec une importance égale à la lutte antilarvaire, dans la prophylaxie antianophélienne contre les espèces du groupe *minimus* (a). Malheureusement nous n'avions pu, pour des causes diverses, donner à ces affirmations la consécration d'applications pratiques sur le terrain, au point de vue entomologique et médical. Nous sommes heureux que nos confrères de l'Afrique du Sud nous apportent cette preuve.

I

Rappelons très brièvement ce que nous avançons de la biologie larvaire et imaginale de *A. minimus* pour étayer nos suggestions. Les adultes de cette espèce se présentent toujours dans les habitations avec une très grande importance numérique, absolue et relative. C'est en effet un anophèle domestique au premier chef (b). Cette qualité lui vient sans doute en partie de son anthropophilie dominante, comme l'ont montré les épreuves sérologiques effectuées par la suite (3). Sa densité par refuge est également très grande. Au point de vue de l'étendue de cette importance numérique et de cette domesticité dans le temps, observations et statistiques nous ont montré qu'elle effectuait des variations présentant, annuellement, une courbe dont les maxima se trouvaient vers le milieu de la saison sèche, et les minima vers la fin de la saison des pluies. On a pu expliquer les particularités de cette courbe par des causes larvaires (formation et disparition des gîtes en corrélation avec les pluies), mais elles doivent avoir également des causes imaginale,

(a) Des mesures anti-adultes par fumigations sont bien prescrites dans toutes les occasions (rapports, imprimés, etc.) aux autorités et aux particuliers, mais, d'abord, il n'est donné aucune indication sur leur efficacité particulière et la technique conseillée est longue, difficile, souvent inopérante; ensuite il faut bien dire que cette mauvaise technique est elle-même fort souvent mise en pratique sans les soins et l'opportunité indispensables.

(b) La durée du séjour d'un anophèle dans une même habitation, sans sortie à l'extérieur, semble bien ne pouvoir être établie (en dehors de dispositifs expérimentaux artificiels) qu'à l'aide de la coloration de cet anophèle par pulvérisations; elle peut être également présumée par la considération de l'état de développement des ovaires et la connaissance de la longévité de l'insecte. Au demeurant, que cet anophèle, anthropophile notoire (c'est le cas de *A. minimus*), reste dans une même habitation ou se transporte dans plusieurs maisons plus ou moins voisines, si on rencontre à diverses heures du jour et de la nuit des individus nombreux de son espèce dans ces habitations, les conséquences pathogènes et prophylactiques qui découlent de cette domesticité sont les mêmes, du point de vue qui nous intéresse.

parmi lesquelles, outre des actions purement mécaniques, les besoins hygrométriques des adultes, comme l'indiquent certaines de nos expériences (qui montrent aussi, chez cette espèce, une longévité individuelle particulièrement grande, par rapport à d'autres espèces domestiques, toutes choses égales d'ailleurs). En ce qui concerne la stabilité et la permanence de cette domesticité de *A. minimus*, dans ses rapports avec la maturation génitale et la vie ralentie, nous n'avons pas encore d'observations et d'expériences suffisamment probantes, comme en ont nos collègues d'Afrique du Sud. Pour ce qui est de la biologie des larves de cette espèce, dans les régions précitées, nous avons fait remarquer l'importance numérique assez restreinte des captures, ainsi que la faible densité absolue et relative des gîtes. La cause en est que les larves de *minimus*, qui se trouvent surtout dans les eaux plus ou moins courantes, et non chargées de matières organiques, se développent dans des gîtes parfois très petits, dissimulés et disséminés, très souvent hors de portée. Ces gîtes, par leur nature même (suintements, émergences, ruisselets, petits cours d'eau), sont sujets à des disparitions, déformations, réapparitions ou apparitions inopinées (sans parler du transport mécanique des larves), qui, le plus souvent, contrarient toute idée de permanence, de prévision, et de surveillance. De même, pour ces raisons, les courbes de fréquence relatives aux larves de *A. minimus* ne présentent pas le même intérêt pour l'étude du cycle saisonnier de cette espèce.

La considération de ces caractères biologiques des larves et des adultes commande les directives à suivre pour la destruction de cet important vecteur palustre de tout l'Extrême-Orient. Nous avons indiqué que la lutte antilarvaire ne pouvait être suivie, bien souvent, malgré les soins apportés, que de résultats incomplets et précaires, surtout en ce qui concerne la prophylaxie rurale, telle qu'elle se présente à l'hygiéniste des régions où sévit l'espèce anophélienne en question (villages indigènes, plantations, chantiers de travaux publics, gares, etc.). La multiplicité et la dissémination des gîtes, fréquemment difficiles à voir, enlève toute sécurité et toute permanence à des mesures souvent très coûteuses.

Au contraire, la domesticité des adultes de *A. minimus*, avec son importance numérique, sa densité locale, et la longévité individuelle des moustiques, affectent ces derniers d'une vulnérabilité bien plus grande que celle des larves. Ces circonstances biologiques restreignent dans l'espace les points vulnérables de l'insecte vecteur, qui semblent se présenter à ses poursuivants, et attendre ses destructeurs. L'étude plus poussée de son cycle de reproduction annuelle permettra, sans doute, de limiter dans le temps la période de lutte la plus efficace : nous avons déjà quelques raisons de pen-

ser que cette période pourrait être celle qui précède les premiers temps de la saison sèche, moment où les femelles gravides, qui ont persisté en nombre restreint, vont se mettre à pondre.

II

Les rapports africains précités qui ont trait à des expériences et à des mesures prophylactiques où étaient en cause *A. gambiæ* et *A. funestus* peuvent-ils servir à étayer des mesures à prendre contre *A. minimus* en Extrême-Orient? Les anophèles en question sont-ils comparables morphologiquement et biologiquement à notre Anophèle d'Indochine.

Pour ce qui est de *A. gambiæ*, s'il est tout à fait différent au point de vue morphologique (il appartient du reste à un autre grand groupe du sous-genre *Myzomyia*, celui des *Pseudo-myzomyia*), il est très comparable à notre *minimus* quand à sa biologie larvaire (gîtes disséminés nombreux, inopinés, dissimulés, etc.) et à son comportement imaginal (importance numérique, domesticité, etc.). Quant à *A. funestus*, sa biologie est également tout à fait superposable à celle de *A. minimus* au point de vue de ses gîtes larvaires et de la biologie de l'adulte, pour laquelle on a, de plus, des précisions en ce qui concerne la permanence et la longévité domestique durant la maturation des œufs (4). En outre, ce qu'on appelle le groupe *minimus-funestus* constitue une série de formes présentant des différences morphologiques relativement minimes, certaines constantes, tandis que d'autres semblent moins stables (bandes des palpes, taches des ailes, coloration des pattes, écailles du thorax, détails des œufs) (c). Il est à noter, d'autre part, que d'une façon analogue à ce qui se passe chez notre *maculipennis* européen, il existe une variété de *funestus* discernable seulement par ses œufs dont le comportement est assez différent de l'espèce type au point de vue de la domesticité (5).

Il semble donc bien que ces diverses analogies incontestables, tant au point de vue morphologique que biologique, légitiment notre souci de faire bénéficier notre vecteur Extrême-Orientale des expériences concluantes faites dans la lutte contre les vecteurs africains.

(c) Ces différences souvent visibles presque à l'œil nu ont incité des entomologistes notoires à séparer ces espèces d'une façon absolue et il y aurait, selon certains, les plus grands avantages pratiques à séparer les espèces et sous-espèces, plutôt qu'à les rapprocher jusqu'à les confondre. Nous discuterons ces opinions ultérieurement.

III

Nous ne pouvons qu'indiquer très sommairement ce que les rapports africains offrent comme illustration à notre thèse. Les expériences faites à la station de recherches malariologiques de Eshowe (Institut de recherches médicales de l'Afrique du Sud) par M. DE MEILLON, ont consisté à rechercher la valeur insecticide de pulvérisations domestiques et leur répercussion médicale. Les résultats sont exprimés par les chiffres suivants : le nombre des rates est tombé, en 6 mois, de 43 à 4 (dans le cas de pulvérisations journalières), de 34 à 17 (dans le cas de pulvérisations hebdomadaires), tandis que le témoin n'accusait qu'une chute de 38 à 30. En ce qui concerne la taille des rates, les rates palpables sont tombées de 16 à 2 (dans le cas le plus favorable), tandis que le témoin n'accusait qu'une chute de 13 à 10. Les résultats entomologiques montrent que si l'on ne trouvait plus que deux moustiques infectés dans le cas des pulvérisations journalières on en rencontrait encore huit dans le témoin. Le nombre des Anophèles capturés par habitation, qui était de 70 dans le cas des pulvérisations journalières, montait déjà à 130 dans le cas des pulvérisations seulement bi-hebdomadaires.

Une autre série d'expériences comparatives entre les mesures antilarvaires et les mesures antiadultes, ont montré que si, d'une part, en effectuant des mesures antilarvaires pour défendre un groupe de 44 habitations où se trouvaient 35 enfants, les rates sont passées de 32 à 35 o/o en 5 mois, bien qu'une dépense de 23 livres ait été faite, d'autre part, des mesures antiadultes pour défendre 33 habitations avec 30 enfants ont fait tomber les rates de 29 à 15 o/o dans le même temps, avec une dépense de 6 livres seulement.

Le rapport du Dr PARK ROSS est beaucoup plus long que le précédent, et traite de l'organisation générale de la lutte antipalustre dans une vaste région, le Natal et le Zouloulund, durant 6 années. Nous ne pouvons le résumer ici, car il envisage différents cas et différentes méthodes de lutte où entrent en combinaison les mesures médicales, antilarvaires et antiadultes. L'auteur arrive à cette conclusion que les pulvérisations journalières arrêtent la fièvre, mais qu'il est certain que l'on doit arriver à une fréquence moins grande des mesures, et il cite plusieurs cas où, les mesures antilarvaires ayant été inopérantes, la lutte antiadulte amena un arrêt du paludisme.

Nous nous contenterons de citer les conclusions de nos deux collègues africains. M. DE MEILLON dit : « On voit clairement que

les mesures antiadultes coûtent seulement le tiers environ, des mesures antilarvaires, bien qu'elles soient plus efficaces ». Le Dr PARK ROSS dit à son tour que « dans une région sauvage à population inorganisée... mon expérience est contre la perte de temps résultant des mesures antilarvaires... mais de l'expérience acquise au Natal, dans ce type de circonstances, durant 6 années, et où nous avons eu affaire aux vecteurs domestiques *gambiae* et *funestus*, nous n'avons aucune hésitation à recommander les pulvérisations (avec un insecticide éprouvé) de chaque habitation au moins une fois par semaine : mesures faciles et rapides à organiser, surveiller et renforcer ».

IV

Nous pensons qu'il y a là plus qu'un exemple intéressant et mieux qu'une indication précise : c'est pour tous les cas où *A. minimus* est en cause, et où des mesures importantes de transformations du terrain (qui ressortissent plutôt alors de l'urbanisme), ne peuvent être entreprises, pour des raisons diverses, et surtout économiques, une suggestion impérieuse pour l'hygiéniste de poursuivre cette lutte contre les adultes domestiques sous la forme active que nous avons préconisée dans notre note de 1934 (6). Il est bien certain que pour perfectionner cette méthode il reste encore à étudier un certain nombre de questions, notamment sur les stations préférées des Anophèles dans les refuges, et surtout au point de vue des épisodes périodiques de la vie des Anophèles (maturation, fréquence et répétition des piqures, vie ralentie, etc.). On pourra aussi (bien que l'efficacité des vapeurs de crésyl, préconisée depuis longtemps par BOUET et ROUBAUD (6) et leur intérêt économique en fasse un insecticide précieux), étudier d'autres produits au point de vue de leur valeur et de coût. Quoiqu'il en soit, le principe de la prévalance des mesures antiadultes contre les espèces anophéliennes du groupe *funestus-minimus* que nous n'avons cessé de défendre, paraît hors de doute (d), et nous sommes heureux de l'occasion que nos confrères de l'Afrique du Sud nous ont donné de le rappeler et de le défendre (8).

(d) Les dispositifs de drainage et de régularisation des eaux ont toujours un rôle important dans le rendement agricole et industriel, ainsi que dans l'établissement des moyens de transport et l'amélioration de l'hygiène générale ; par conséquent l'importance nouvelle, sinon la prééminence, des mesures anti-adultes, que nous préconisons, n'implique pas du tout l'abandon de ces travaux, et n'autorise en aucune façon à déplorer comme inutiles l'aménagement et l'entretien de mesures souvent très coûteuses, entreprises sur les conseils de spécialistes avertis.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXV, pp. 920-928, 1 graph. Octobre 1932.
 - (2) *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVII, pp. 554-558; 668-670; 937-939.
(1934), t. XXVIII, pp. 40-42; 448-450 (1935).
 - (3) MESNARD et TOUMANOFF. — *Bull. Soc. méd. chir. Indochine*, t. XI,
pp. 994-1000, 1933.
 - (4) DE MEILLON. — *Rep. Dep. pub. Heth. S. Afr.*, 1932-1933, pp. 61-64.
 - (5) DE MEILLON. — *Pub. S. Afr. Inst. med. Res.*, n° 33, pp. 272-287.
Juin 1934.
 - (6) *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVII, pp. 937-939 (1934).
 - (7) BOUET et ROUBAUD. — *Jl officiel de l'A. O. F.*, n° 75, 6 juillet 1912.
Bull. Soc. Path. Exot., V, pp. 627-33. Octobre 1912.
 - (8) Nous remercions bien vivement M. le médecin-colonel GIRARD qui a
bien voulu nous donner ces documents en communication.
-

MÉMOIRES

MULTIPLICATION DES VIRUS EXANTHÉMATIQUES DANS LES TISSUS

Par M. BALTAZARD

FRAENKEL, en 1914, étudiant la papule éruptive du typhus épidémique prélevée par biopsie, décrit des lésions particulières des capillaires de la peau, lésions endothéliales et périvasculaires à aspect « nodulaire », et montre leur spécificité.

CEELEN, WOLBACH, TODD et PALFREY étudient la genèse du processus. Ils montrent la marche de la lésion de l'endothélium des vaisseaux vers la media, puis la tunique externe, et la façon dont la réaction gagne de proche en proche dans le sens centrifuge.

En 1916, WOLBACH montre l'existence de lésions similaires dans la fièvre pourprée des Montagnes rocheuses.

NEILL en 1917, MOOSER en 1928, étudiant la réaction particulière du typhus endémique chez le cobaye, mettent en évidence l'existence dans cette maladie de lésions nodulaires périvasculaires identiques à celles du typhus épidémique.

PIERI et MOSINGER, D. OLMER et J. OLMER prélèvent par biopsie la papule éruptive de la fièvre boutonneuse. Les lésions histologiques à point de départ endovasculaire, avec envahissement secondaire centrifuge des tissus environnants, rappellent de façon frappante celles des autres fièvres exanthématiques.

En résumé, dans ces quatre maladies, la marche des lésions est toujours caractérisée au début par une endangite des petits vaisseaux, due à la pénétration et à la multiplication du virus dans les cellules endothéliales.

Il semble que ce soit la stase et le ralentissement du courant sanguin, qui maintenant le virus circulant au contact de cellules électivement réceptives, permettent l'envahissement de ces cellules.

Un virus vivant en évolution, mis artificiellement au contact des cellules réceptives d'un organisme, peut-il les envahir et s'y développer de la même manière que le fait pour les cellules endothéliales un virus circulant ?

Dans la fièvre boutonneuse, la « tache noire » décrite par PIERI et BRUGEAS, paraît être un processus de cet ordre.

Elle apparaît précocement, avant tout autre signe et bien avant l'éruption, sous la forme d'une papule centrée par la piqure de la tique, qui s'élargit très rapidement jusqu'à atteindre au plus le diamètre d'une pièce de un franc. A ce moment elle passe toujours inaperçue en l'absence de tout signe général. Puis le centre de la lésion se mortifie, et c'est alors que la maladie ayant commencé d'évoluer, l'attention est attirée sur cette escarre, qui se présente à ce stade comme : « une petite lésion cutanée de coloration noire grise ou brune...., plus souvent circulaire que linéaire et entourée d'une zone congestive » (PIERI).

BOINET et PIERI la considèrent épidémiologiquement comme « le point d'inoculation de la fièvre exanthématique ».

Parce qu'ils ne peuvent en faire de biopsie que tardivement, au moment où la fièvre leur amène le malade, moment où la lésion est déjà arrivée au stade de cicatrisation et d'escarre, ces auteurs n'y trouvent que : « des lésions banales. Les capillaires sont normaux, ne présentant ni congestion ni nodules leucocytaires périvasculaires.... En résumé, on ne trouve au niveau de l'escarre ou de son voisinage aucune lésion histologique typique ».

COMBIESCO, le premier, en 1931, réalise une « tache noire » expérimentale par inoculation dans le derme d'une paralytique générale, de virus boutonueux (sang de singe). L'observation clinique lui permet de conclure : « qu'on a affaire à une multiplication locale du virus » et il considère la tache noire comme « le chancre d'inoculation de la fièvre exanthématique de Marseille ».

CAMINOPETROS et CONTOS en 1933, publient l'observation clinique d'inoculations dermiques, qui, faites avec des produits très virulents (émulsion de vaginales de cobaye, broyat de tiques) leur donnent des résultats encore plus nets : formation d'une « tache noire géante » accompagnée d'une réaction thermique précoce « 24 heures après l'injection, de façon que le temps de l'incubation se confond avec la maladie ». Il en est de même chez les animaux sensibles à la fièvre boutonneuse (cobaye, cheval).

Nous mêmes, depuis plusieurs années, avons à de nombreuses reprises, remarqué chez les cobayes de passage, le long du trajet de l'aiguille au niveau de la peau et de la couche sous-cutanée, une réaction particulière, et ceci non seulement dans la fièvre boutonneuse mais dans le typhus murin.

Nous avons eu l'idée d'étudier le pouvoir de multiplication des différents virus exanthématiques dans la peau par la méthode de l'intradermo inoculation.

L'expression d'intradermique n'est valable que pour l'homme et les gros animaux; chez le cobaye, le rat, l'inoculation dite sous-cutanée est en réalité une intra- ou mieux une intermusculaire

(entre le peaucier et les muscles de la paroi abdominale) et l'inoculation dite intradermique et plutôt dermo-hypodermique, car si fine que soit l'aiguille, le liquide injecté s'épand toujours uniformément en profondeur de l'épiderme à l'aponévrose du peaucier (1).

I. — Fièvre boutonneuse.

Une quantité, même très faible (0 cm³ 1 ou moins) de virus fort, riche en cellules infectées (émulsion de rate, vaginales, surrénales de cobaye infecté, ou broyat de tiques dans quelques cm³ d'eau physiologique), inoculée dans la peau rasée de l'abdomen du cobaye, détermine constamment chez cet animal une réaction à type particulier.

L'inoculation produit dans la peau une élevure bien limitée qui se résorbe en quelques minutes. Dans les heures qui suivent rien ne permet plus de reconnaître le lieu de l'inoculation. 24 heures plus tard apparaît une rougeur légère et circonscrite qui va s'élargissant pendant trois jours, jusqu'à atteindre, dans le cas d'inoculations fortes (0 cm³ 8 à 1 cm³) le diamètre de la paume de la main. Dès le 4^e jour après l'inoculation, le point de pénétration de l'aiguille redevient visible, centrant une zone de mortification pourpre foncée presque noire, dont le diamètre égale en général le quart ou le sixième de celui de la lésion ; laquelle apparaît à ce stade comme un placard rouge vif, chaud, infiltré, épais, mobile sur la paroi abdominale. En quelques jours la zone centrale nécrosée s'escarifie et tombe, en même temps qu'à la périphérie de la lésion l'inflammation régresse rapidement. Vers le 8^e jour après l'inoculation, autour de la plaie laissée par l'escarre éliminée, il ne reste plus qu'une zone infiltrée cicatricielle en bourrelet, tissu fibreux qui persiste longtemps après la guérison.

En même temps qu'à la 24^e heure apparaît la rougeur locale, la température s'élève à 40° et plus, pour ne revenir à la normale que le 8^e jour après l'inoculation, dans les cas les plus typiques. Cette courbe, comme on le verra plus loin, est en réalité composée de deux choses : d'abord la réaction thermique liée à la culture locale, sur laquelle vient se greffer dans la suite la courbe de la maladie générale.

Si l'on sacrifie un cobaye porteur d'une telle lésion au maximum de la réaction cutanée, on trouve à l'autopsie sous la peau (en la décollant soigneusement de façon à ne pas entraîner le peaucier)

(1) G. FABIANI et R. KEHL, *C. R. Soc. Biol.*, 1936, CXXI, p. 343, démontrent récemment l'exactitude de ce point de vue.

une réaction inflammatoire de surface et d'épaisseur variable selon la quantité de virus inoculée, pouvant atteindre la surface de la paume de la main et une épaisseur de 5 à 7 mm.

Ce tissu réactionnel néoformé aux dépens de la couche dermo-hypodermique présente une coloration rouge vif, violacée par endroits, hémorragique, au centre de laquelle on trouve la zone de nécrose aseptique au niveau du point d'inoculation. Le muscle peaucier est intact.

Cette lésion est une culture pure de virus boutonneux dans le tissu cutané, en effet :

A) Le broyat de ce tissu réactionnel en eau physiologique inoculé dans le péritoine du cobaye détermine une fièvre boutonneuse typique accompagnée de périorchite. Inoculé dans la peau d'un cobaye neuf, il provoque la lésion caractéristique accompagnée de maladie générale (cinq passages de derme à derme ont pu être réalisés en série).

Le virus est présent dans la lésion dermique dès le début de la réaction (2^e jour) et jusqu'au début de la période de cicatrisation (7^e jour). Le 9^e jour de l'inoculation le broyat du tissu cicatriciel de la lésion ne contient plus de virus et ne donne plus la maladie au cobaye.

B) L'inoculation intracutanée de virus boutonneux chez des cobayes immunisés par une maladie générale antérieure (boutonneuse ou fièvre pourprée) ne produit, comme CAMINOPETROS l'avait déjà démontré chez l'homme, aucune réaction locale. Le virus ne cultive pas, le point d'inoculation ne devient jamais visible dans les jours qui suivent l'inoculation, il n'y a pas d'appel leucocytaire au niveau de ce point.

C) Les renseignements fournis par l'histologie de cette tache noire sont très démonstratifs :

a) Au début de la réaction (3^e jour), au moment où cliniquement le processus de nécrose n'est pas encore amorcé, on trouve :

— la couche épidermique intacte ;

— toute la couche dermo-hypodermique présente une réaction inflammatoire en nappe sur une large surface autour du point d'inoculation. Dans le feutrage lâche des fibres conjonctives, on trouve de très nombreux lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires. Epars dans ce tissu et sans relation visible avec poils, glandes, nerfs ou vaisseaux on trouve de nombreuses cellules mononucléaires du système réticulo-endothélial (histiocytes). Il n'y a aucun aspect nodulaire ni groupement particulier de ces cellules. Le maximum de la réaction se produit au niveau du point d'inoculation. La coloration de WOLBACH-PINKERTON permet de déceler la présence de nombreuses Rickettsia intracellulaires.

b) A un stade plus avancé, il se produit une sorte de regroupement de toutes ces cellules réactionnelles autour des points où se produit une multiplication histiocytaire intense : c'est-à-dire autour des vaisseaux, des follicules pileux et des glandes sébacées. A ce stade, on observe une réaction à type nodulaire importante, surtout périvasculaire, formée pour la plus grande part d'histiocytes. Ce processus, au lieu d'être comme dans la papule éruptive, d'origine endovasculaire, est essentiellement périvasculaire. Il s'agit là de cellules qui se sont multipliées sur place selon un phénomène analogue à celui que l'on observe dans le Kala-azar expérimental par exemple. L'endothélium des capillaires est souvent intact et la lumière de ceux-ci ne contient aucune thrombose. En même temps s'amorcent autour du point d'inoculation les processus de nécrose.

c) A la fin de la réaction, on retrouve l'aspect histologique de la tache noire décrit par PIÉRI. Le plus gros de la lésion s'est nécrosé et l'escarre formée se clive ; au-dessous d'elle s'ébauchent les processus d'épidermisation et le reste de la couche dermo-hypodermique est redevenu normal.

II. — Typhus murin.

On obtient avec ce virus, par le procédé de l'inoculation intracutanée, des résultats rigoureusement identiques à ceux obtenus avec le virus de la fièvre boutonneuse.

L'évolution de la lésion est la même macroscopiquement, et, dans le typhus murin comme dans la boutonneuse, aboutit à la formation d'une escarre, tache noire, caractéristique.

Histologiquement les lésions sont les mêmes.

Le broyat de cette culture locale en eau physiologique est virulent du 2^e au 7^e jour.

Les cobayes immunisés antérieurement par ce virus ou un virus homologue (typhus épidémique) ne sont plus susceptibles de cultiver le virus murin dans leur tissu cutané.

III. — Fièvre pourprée des montagnes rocheuses.

Le broyat de vaginales, rate, surrénales de cobaye, ou de tiques infectées dans quelques centimètres cubes d'eau physiologique, inoculé même à doses très fortes (0 cm³ 5 à 2 cm³) dans la peau du cobaye, ne produit aucune réaction locale, mais donne naissance à une maladie générale après un temps d'incubation identique à celui de la maladie provoquée par l'inoculation intrapéritonéale.

La peau reste absolument intacte et dès le 2^e jour on ne peut plus reconnaître le lieu de l'inoculation.

IV. — Typhus épidémique.

De même que dans la fièvre pourprée, nous avons utilisé pour les inoculations intracutanées de ce virus, les matériaux virulents les plus riches en cellules infectées.

Broyats de rate, de cerveau, dans quelques centimètres cubes d'eau physiologique, en émulsion si dense qu'il s'agit de véritables greffes intracutanées de tissu virulent.



Fig. 1. — Typhus murin : début de la réaction (troisième jour après l'inoculation).

A 8 reprises différentes, ce mode d'inoculation ne nous a donné aucune réaction locale. Le matériel injecté se resorbe rapidement et le lieu de l'inoculation n'est plus reconnaissable dès le 2^e jour. La maladie générale qui suit, a la même incubation que celle provoquée par les autres modes d'inoculation.

Une seule fois, nous avons pu obtenir avec un broyat de cerveau une légère multiplication du virus dans la peau d'un cobaye.

Débutant le 3^e jour de l'inoculation par une rougeur de la taille d'une pièce de 1 franc, et augmentant d'intensité jusqu'au début du 5^e jour, la lésion commença de régresser rapidement dès le 6^e jour. Une élévation thermique faible du 3^e au 6^e jour accompagnait cette réaction locale. Le matin du 7^e jour, le cobaye apyrétique est sacrifié, le placard dermique broyé en eau physiologique

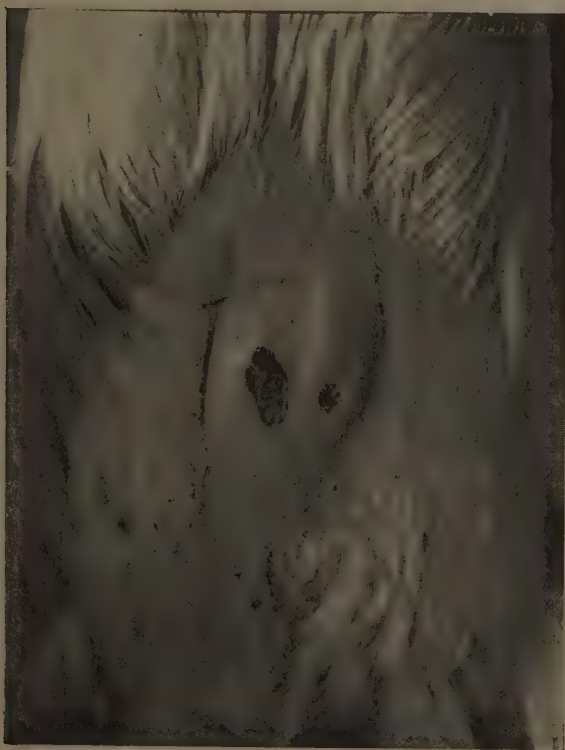


Fig. 2. — La même réaction au stade de l'escarre (huitième jour après l'inoculation).

est inoculé dans le péritoine d'un cobaye neuf qui fait un typhus caractéristique et d'un cobaye ancien typhus qui ne fait aucune réaction.

Fait important, cet unique succès a été obtenu avec le virus de

passage (typhus historique de Tunis) au moment où ce virus produisait chez le cobaye une périorchite transitoire à type typhus murin.

Inoculations intracutanées de virus dilué.

Dans le typhus murin de la fièvre boutonneuse, si l'on inocule dans la peau, non plus un virus très fort, mais au contraire un virus très dilué (broyat de vaginales, rate, surrénales de cobayes ou broyat de tiques infectées dans 1.000 cm³ d'eau physiologique), virus ne contenant presque plus d'éléments cellulaires, on obtient encore une réaction, mais d'un type bien différent.

Une lésion locale se forme au 2^e jour, mais quelle que soit la quantité de virus dilué inoculée (0 cm³ à 1 cm³), elle est toujours très circonscrite et ne dépasse pas le volume d'une lentille. Dès le 3^e jour après l'inoculation, cette lésion cesse d'évoluer, se résorbe ensuite très rapidement et le 5^e jour il ne reste plus qu'un petit nodule induré cicatriciel.

Une élévation thermique faible et courte (48 heures à 40°) accompagne parfois le début de cette évolution, en aucun cas cette inoculation n'est suivie de maladie générale.

Les cobayes ainsi inoculés, éprouvés dans la suite par la voie péritonéale avec le même virus ou un virus homologue, se montrent tous rigoureusement immunisés.

Tout se passe comme si le processus de défense mis en œuvre par l'organisme pour juguler la réaction locale, suffisait pour engendrer une immunité générale définitive.

CONCLUSIONS

Le virus du typhus murin et celui de la fièvre boutonneuse, introduits dans la peau d'un animal réceptif, sous forme de cellules infectées, s'ensemencent et se développent rapidement dans les histiocytes de ce tissu.

Le virus du typhus épidémique ne s'y multiplie qu'exceptionnellement.

Celui de la fièvre pourprée des Montagnes rocheuses ne s'y développe jamais.

La multiplication *in loco* est due au fait que le matériel virulent inoculé dans la peau ne peut se répandre que dans une aire restreinte où il reste en contact étroit avec le tissu sain. C'est de ce foyer que le virus contamine de proche en proche le tissu environnant.

Dans la fièvre boutonneuse naturelle, le rostre de la tique joue le même rôle de diffuseur de virus et, lésant gravement le tissu dermique, l'ensemence pendant toute la longue durée de la piqûre. L'inoculation naturelle du typhus murin par la puce obéit à un processus bien différent on le sait, ce n'est pas la piqûre qui est infectante et c'est par la contamination de la plaie minime et superficielle, par les déjections répandues à son voisinage, que se ferait l'inoculation du virus. La faible quantité de virus inoculée et le mode de pénétration explique l'absence de lésion locale.

La piqûre de la tique dans la fièvre pourprée des Montagnes rocheuses représente un processus d'inoculation identique à celui de la fièvre boutonneuse, et cependant les auteurs ne signalent et l'expérience ne nous a jamais montré aucune lésion de multiplication spécifique à son niveau.

Cette aptitude à se fixer et à se développer rapidement dans un tissu explique peut-être la réaction de vaginalite primitive obtenue chez le cobaye par injection dans la cavité péritonéale de virus de fièvre boutonneuse ou de typhus murin; alors que la réaction est exceptionnelle et fugace avec le typhus épidémique et que dans la fièvre pourprée il s'agit, non d'une vaginalite, mais d'une orchite tardive et secondaire.

L'étude de la réaction des séreuses au contact des différents virus exanthématiques fera l'objet de la seconde partie de ce travail.

Institut Pasteur du Maroc.

LA NATURE DE LA LATENCE ET DE L'INCUBATION A LONGUE ÉCHÉANCE DANS LE PALUDISME

La période de latence et l'incubation à longue échéance dans la tierce bénigne

(Deuxième mémoire).

Par CH. MOCHKOVSKI

Dans le paludisme en général c'est la période séparant deux séries d'accès qu'on appelle période latente (intervalle interparaxysmal ou latence secondaire). Dans la tierce bénigne on observe en plus dans certains endroits et dans certaines conditions une période de latence prolongée précédant la première série d'attaques (incubation prolongée ou latence primaire).

Différents auteurs ont essayé d'expliquer ces phénomènes par l'admission, soit de stades d'évolution spéciaux, soit de souches particulières du parasite, soit enfin par l'admission des influences

saisonnnières sur l'activité du parasite. Il nous semble que les phénomènes en question ne peuvent être expliqués du point de vue du parasite seulement mais qu'ils devraient être traités plutôt du point de vue des relations qui s'établissent entre l'hôte et le parasite.

L'évolution de l'infection paludéenne représente une grande similitude avec l'évolution d'un bon nombre de maladies récidivantes à trypanosomes, piroplasmes ou spirochètes. On pourrait présenter l'évolution du paludisme dans le cas d'une incubation normale (courte) par le tracé suivant. La courbe représente schématiquement le nombre de parasites. La flèche (A) indique le moment de l'inoculation. I. Période d'incubation. II. Période d'augmentation rapide du nombre des parasites. B) Moment de l'apparition dans le sang périphérique d'un nombre de parasites décelable par les méthodes ordinaires (goutte épaisse). III. Période de stabilisation relative du nombre de parasites. IV. Période de diminution. II-IV. Période des paroxysmes. V. Intervalle interparoxysmal (ou latence secondaire). La diminution du nombre des parasites (IV) est causée par la réponse de l'hôte dont la résistance commence à augmenter à partir du moment de l'inoculation. Voici la preuve que cette diminution est précisément le résultat de l'immunisation de l'hôte. Si nous inoculons le sang parasité par passages en série nous aurons un développement continu des parasites, la ligne généralement ne s'interrompt pas. Souvent nous observons une rechute survenant peu après la cessation spontanée des accès (recrudescence de JAMES), mais en général la rechute ne se déclare qu'après un intervalle interparoxysmal d'une durée de quelques mois. Bien des auteurs ont admis que cette période correspond à la disparition des formes schizogoniques du parasite qui sont remplacées par des formes de résistance. D'après la théorie de la parthénogénèse des gamétocytes (d'ailleurs complètement abandonnée à l'heure actuelle) ces formes sont représentées par les gamétocytes femelles. D'après d'autres auteurs ce sont les formes inconnues qui se réfugient dans la rate, la moelle osseuse, etc... Cette opinion est défendue, par exemple, dans une des dernières publications de l'Institut Ross de Londres.

Cependant ce n'est pas le cas. En réalité la période interparoxysmale (latence secondaire) correspond à un état de résistance augmentée du macroorganisme ce qui veut dire — d'après la terminologie adoptée dans la première partie de ce mémoire — qu'il s'agit d'une augmentation de sa faculté de réduire le nombre des parasites et de s'opposer à leur pullulation. Ce fait a été démontré, par exemple, par les expériences de CRUCA et de ses collaborateurs qui ont pu constater une disparition rapide des parasites injectés dans le sang des malades qui s'étaient récemment débarrassés de la plu-

part de leurs propres parasites. Il en est de même dans le paludisme des singes et des oiseaux.

On sait d'autre part qu'on peut provoquer des infections régulières en utilisant du sang pris à la période interparoxysmale (latence secondaire). La latence secondaire n'est donc causée, ni par la transformation des parasites en formes de résistance, ni par la perte du pouvoir invasif du parasite. C'est tout simplement la période de la résistance augmentée du macroorganisme.

Nous passerons maintenant à l'analyse des conditions dans la latence primaire. Le phénomène de latence primaire, c'est-à-dire d'une incubation prolongée, a été étudié presque exclusivement pour la tierce bénigne. Bien avant la découverte de l'agent causal du paludisme, il a été établi que cette maladie ne se manifeste parfois qu'après une incubation très longue. On a constaté que les accès survenant pour la première fois au printemps sont la manifestation d'une infection contractée pendant l'été ou l'automne précédents. Un bon nombre d'auteurs russes, allemands, hollandais anglais ont essayé d'expliquer ce phénomène.

On pourrait classer la plupart de ces explications en deux groupes : la théorie de l'existence de stades évolutifs du parasite entre le sporozoïte et le mérozoïte et la théorie de l'anabiose des parasites. Les partisans de la première théorie (JAMES) admettent que les sporozoïtes n'entrent pas directement dans l'érythrocyte. Ils ont pu trouver un argument dans les résultats négatifs obtenus par les auteurs américains et italiens (BOYD, RAFFAELE) qui n'ont pu reproduire l'expérience de SCHAUDINN, c'est-à-dire qui n'ont pu arriver à observer la pénétration du sporozoïte dans l'érythrocyte. D'après cette théorie il faut qu'il y ait une évolution du sporozoïte dans une cellule réticulo-endothéliale aboutissant à ces formes du parasite qui seules sont capables d'infecter l'érythrocyte. V. ASSENFELD, par exemple, admet un développement des parasites *loco injectionis* bien qu'il ne donne pas d'indications plus précises sur le mode de ce développement. La période d'incubation dépend ainsi de la durée de cette période d'évolution du sporozoïte. Cette période étant inégale pour différentes souches, la durée de l'incubation doit être différente avec les souches diverses. En effet, KORTIEWEG et BUCK et bien d'autres auteurs et encore tout récemment NICOLAIEFF à Léninegrad ont pu montrer qu'il y a une différence très nette entre les souches géographiques de l'espèce *Plasmodium vivax* en ce qui concerne la durée de l'incubation. L'essentiel dans cette théorie c'est que la durée de l'incubation est la propriété intrinsèque de la souche du parasite.

Les auteurs défendant, avec telle ou telle modification, la théorie de l'anabiose admettent en principe que les parasites restent en

anabiose dans l'organisme pendant l'hiver et que le printemps les réveille (MARTINI).

Examinons les faits qui ont servi de base pour ces théories. Commençons par la première. Si la durée de l'incubation était une propriété intrinsèque du parasite causée par la durée du cycle évolutif sporozoïte-mérozoïte, la même souche devrait toujours donner une incubation de durée sensiblement pareille. Or, en réalité la durée de l'incubation n'est nullement une propriété fixée de la souche donnée. La même souche peut produire des infections à incubation longue et courte. Dans les essais de KORTEWEG il y a eu seulement une différence de pourcentage pour les incubations prolongées, mais en principe la souche M, comme la souche H, ont produit des infections à incubation courte et longue. Seulement avec la souche H, ce pourcentage a atteint 88 o/o, tandis que pour la souche M, il n'a été que de 7 o/o. De même NICOLAIEFF a eu deux cas d'incubation courte avec la souche qui d'ordinaire provoquait des infections à manifestation retardée. Dans ces cas il y avait eu une infection massive (7 moustiques infectés dans l'un et 3 moustiques fortement infectés dans l'autre). D'autre part KORTEWEG a réussi à produire une infection à incubation courte avec la même souche qui, généralement, donnait à la même saison une incubation prolongée. Il a obtenu ce résultat en introduisant de grandes quantités de virus.

Quant à la deuxième théorie qui admet une anabiose du parasite, on peut lui opposer les faits suivants. Il a été noté par plusieurs auteurs (entre autres par JAMES et ses collaborateurs) qu'on peut souvent constater des poussées fébriles quelques semaines après l'inoculation, dans les cas où les accès typiques de la maladie n'apparaissent qu'après une échéance de plusieurs mois. NICOLAIEFF a également constaté dans certains cas à incubation prolongée des états fébriles qui pouvaient durer quelques jours et qui survenaient après un délai correspondant à l'incubation primaire. SWELLENGREBEL a trouvé, chez un malade, un pigment dans le sang périphérique bien avant que les attaques aient éclaté. MOLDAVSKAIA-KRITCHEWSKAIA et ses collaborateurs, à Kharkoff, ont pu constater en hiver une réaction de mélanofloculation positive dans un nombre de cas qui avaient été infectés en automne et qui n'ont eu d'accès typiques qu'au printemps suivant. Tous ces faits démontrent que la période de longue incubation n'est pas une période de latence complète du parasite, que le parasite se développe pendant cette période, qu'il produit du pigment et que souvent il produit et maintient les altérations humérales qui causent une réaction de séro-floculation positive.

Aussi croyons-nous que ces théories sont insuffisantes et que

l'explication pour la latence primaire peut être trouvée seulement si nous envisageons la question du même point de vue des relations réciproques entre le parasite et l'homme, comme nous l'avons fait pour la latence secondaire.

Pour l'explication de l'incubation prolongée, le fait fondamental consiste en ce que l'augmentation de la résistance du macroorganisme que nous venons de constater par la période de la latence secondaire peut s'établir même si la première période aiguë est supprimée. Nous connaissons des faits analogues dans les trypanosomoses et les spirochètoses. Dans ces infections l'évolution de la résistance de l'organisme-hôte est plus facile à suivre parce qu'elle se traduit par la présence des anticorps. RAFFEL a démontré que l'apparition de ces anticorps dans l'infection à *Trypanosoma equiperdum* chez le rat peut survenir quand le nombre de parasites a à peine atteint un niveau suffisant pour qu'ils puissent être constatés sur frottis parfois même avant qu'aucun parasite ait pu être trouvé. MARCHOUX, CHORINE et KÖEHLIN ont récemment établi qu'avec un nombre réduit de spirochètes vivants, on peut conférer l'immunité à la poule sans réaction post-opératoire. BRUSSIN et STERNBERG (Moscou) ont constaté qu'il est possible à l'aide de petites doses de Salvarsan de ralentir tellement le développement chez le cobaye des spirochètes de la fièvre récurrente que l'accès typique avec pullulation des parasites ne se produit pas, mais les anticorps de RICKENBERG apparaissent de même que chez les cobayes non traités qui ont présenté une période aiguë avec apparition de parasites nombreux dans le sang.

Il a de même été constaté par ED. SERGENT et ses collaborateurs que chez l'oiseau l'état de prémunition peut s'établir même sans apparition de quantités décelables de parasites dans le sang.

Le développement de la résistance augmentée chez l'oiseau sans accès typiques préalables peut survenir soit dans des conditions naturelles, soit dans les cas traités par la quinine et l'atébérine. Chez l'homme, il est également possible de supprimer à l'aide de la quinine les manifestations de l'infection paludéenne. Si la quinisation dite prophylactique a continué jusqu'à la fin de l'automne, les manifestations de la maladie n'auront généralement pas lieu cette année-là, mais les accès pourront apparaître au commencement du printemps prochain. L'évolution de la maladie dans des cas pareils correspond au phénomène de la mitigation décrit par RÖHL et confirmé par un nombre d'auteurs pour les infections à trypanosomes, piroplasmes, spirochètes (LEUPOLD, MOCHKOVSKI, etc.). Ce phénomène consiste en ce qu'une infection aiguë et souvent mortelle peut être transformée en infection chronique parfois bénigne si l'on supprime, à l'aide de médicaments spécifiques, l'accès primaire perni-

cieux. L'intervention médicamenteuse dans ces cas provoque un changement de conditions dans un sens défavorable pour le parasite. Cette intervention même si elle n'influe pas directement sur les fonctions du macroorganisme provoque des effets qui correspondent à une augmentation de sa résistance. Le médicament introduit endommage les parasites en les préparant pour la phagocytose, etc., etc., et, de toute façon, rend les conditions moins favorables pour les parasites. Une fois la pullulation des parasites ralentie la réponse de l'organisme-hôte aura le temps de se développer avant que les parasites se soient fortement multipliés. Ceci amène à une suppression des parasites par les moyens propres de l'organisme qui se sont accrus en réponse à l'ictus immunisant et en rapport avec le pouvoir agressif du parasite.

Comme nous venons de le voir, les relations analogues peuvent souvent s'établir même sans intervention médicamenteuse par le seul jeu de la virulence du parasite et de l'immunité de l'hôte. Si la résistance de l'organisme-hôte est suffisamment grande d'emblée ou si sa réponse est très rapide, si le parasite possède un pouvoir d'invasion réduit ou si un parasite à pouvoir invasif prononcé est introduit en quantité minime, dans chacun de ces cas la première période des accès aigus sera supprimée et après un laps de temps correspondant, le macroorganisme entrera dans la période interparoxysmale. Le nombre des parasites n'augmentera que plus tard, quand la chute de la résistance de l'hôte aura diminué. Une série d'accès en résultera qui, bien qu'étant la première série d'attaques cliniques, correspondra en réalité à la rechute plutôt qu'à la manifestation primaire de la maladie.

C'est ainsi que se produit la longue incubation. Elle embrasse donc un laps de temps couvrant la somme de trois périodes : l'incubation primaire, une période correspondant à la période des accès et la première période interparoxysmale.

La validité de cette conclusion peut être confirmée par une longue série de faits dont nous choisirons les plus probants :

a) Nous avons déjà cité les données des auteurs ukrainiens qui ont constaté une réaction de mélano-floculation positive dans la période de l'incubation prolongée. Il en résulte que l'interaction du parasite et de l'hôte a commencé bien avant que les accès se soient manifestés. Il est très vraisemblable que l'apparition d'une séro-floculation positive correspond à la période des accès latents.

b) La durée de l'incubation dans la tierce bénigne naturelle ou provoquée est le plus souvent ou courte (à peu près 2 semaines) ou longue (6-8 mois au plus). Les cas avec une incubation d'une durée intermédiaire sont beaucoup plus rares, pour la raison suivante.

Bien que, dans ces cas, il n'y ait pas eu de pullulation considé-

rable des parasites peu après l'inoculation, une réponse de l'organisme-hôte se produit quand même : elle amène à une augmentation de la résistance. Même en dehors de la réponse la résistance augmente, en particulier dans la tierce bénigne, pendant l'automne et l'hiver. C'est pourquoi les accès ne surviennent qu'au printemps ou au commencement de l'été suivant. L'incubation qui peut être nommée dans ces cas « incubation secondaire » dure ainsi quelques mois au moins.

c) L'influence de la saison sur la genèse des incubations à longue échéance se manifeste dans la distribution mensuelle des cas à incubation courte et à incubation longue. Il y a beaucoup de raisons d'admettre que l'incubation à longue échéance est plus fréquente dans les infections contractées en automne. Tels sont les cas rapportés par MARTINI. En Hollande, les conditions épidémiologiques font que la plupart des infections sont contractées en automne. Mais les accès ne se manifestent qu'au printemps suivant. L'apparition épidémique du paludisme dans l'armée allemande en Macédoine au printemps 1916 a été causée par des infections contractées en automne 1915. Dans des conditions expérimentales JAMES (1926-27) a constaté que les incubations à longue échéance ont été plus fréquentes chez les malades inoculés en novembre, décembre et février.

Ce fait est dû aux fluctuations saisonnières des relations entre le parasite et l'homme qui, pour le parasite, sont moins favorables en automne et en hiver et s'améliorent au printemps.

d) Les incubations à courte durée sont beaucoup plus fréquentes avec certaines souches généralement plus virulentes, tandis que les longues incubations surviennent plutôt avec des souches moins virulentes. Le terme virulence signifie dans ce cas avant tout le pouvoir d'invasion.

Ce pouvoir dépend en partie du nombre de mérozoïtes propre à la souche en question. KORTEWEG et de BUCK ont pu établir que ce nombre était plus élevé pour la souche de Madagascar à virulence plus marquée que chez la souche hollandaise plus bénigne. Mais le nombre de mérozoïtes ne peut exercer par lui-même une influence directe que sur la durée de l'incubation primaire. Cette influence apparaît avec netteté lorsqu'on compare le nombre des mérozoïtes chez les espèces diverses du parasite avec la durée de l'incubation. En effet, le nombre des jours d'incubation (rapports pour les espèces *falciparum*, *vivax*, *malariae* = 3 : 1,5 : 1) varie en raison inverse du nombre des mérozoïtes. La différence entre *Pl. vivax* et *Pl. falciparum* d'une part et *Pl. malariae* d'autre part pourrait également être attribuée à la différence dans la durée du cycle schizogonique. En dehors de ces facteurs la durée de l'incu-

bation primaire dépend plutôt du rapport entre le pouvoir invasif du parasite et la résistance de l'organisme infecté. Ce rapport détermine le pourcentage des mérozoïtes qui peuvent échapper à l'action nocive de l'hôte et le nombre des formes intraglobulaires capables d'achever leur cycle évolutif. Plus ce rapport est favorable pour le parasite plus tôt le nombre des parasites atteindra le seuil pyrogène.

Cette limite n'est pourtant pas atteinte dans tous les cas. Ceci dépend du pouvoir agressif du parasite et de la réponse du macroorganisme. Si la réponse s'établit rapidement et si elle est assez marquée, la résistance de l'homme peut tellement augmenter avant même que le seuil pyrogène soit dépassé que la période interparoxysmale s'établit comme la suite d'un forme inapparente de l'infection.

En effet, il y des indications que les souches donnant un grand pourcentage d'incubations prolongées provoquent une réponse plus prompte que les souches à incubation courte. Ces indications nous sont fournies par le type de la fièvre.

Il y a beaucoup de raisons d'admettre que l'apparition des accès nets, typiques, intermittents est le résultat d'une résistance augmentée de l'hôte. Avant que la réponse ait eu lieu, les parasites tendent à se multiplier d'une manière plutôt anarchique pendant toutes les heures du jour et de la nuit, ce qui provoque une fièvre irrégulière (1). En effet, dans les cas de KORTEWEG, inoculés avec la souche H, la fièvre était plus typique, au caractère intermittent d'une tierce ordinaire. Elle était moins typique et quotidienne avec la souche M, à incubation courte. De même NICOLAIEFF a pu constater pour la souche I, à incubation courte, une fièvre quotidienne et rémittente.

Il en résulte que la tendance de certaines souches à produire des incubations prolongées est liée à un pouvoir d'invasion peu marqué et à un pouvoir d'agression prononcé.

e) Les manifestations de l'infection qui apparaissent après une longue incubation ressemblent souvent plus aux rechutes qu'aux accès primaires, surtout en ce qui concerne l'évolution de la fièvre. Dans les manifestations apparaissant après une longue incubation, comme dans les rechutes, elle est plutôt intermittente que rémittente, plutôt tierce que quotidienne.

f) Une souche du parasite produisant généralement des incubations à longue échéance peut provoquer des infections à incubation courte, si le nombre des parasites inoculés est augmenté. Nous avons déjà cité les cas de KORTEWEG et de NICOLAIEFF. Le

(1) Nous reviendrons sur cette question ultérieurement.

mécanisme de ce phénomène est très compréhensible. Même s'il y a une résistance assez élevée de la part de l'hôte, le parasite introduit en quantité énorme peut atteindre le seuil pyrogène avant que la réponse se soit suffisamment développée.

g) Il résulte des considérations développées plus haut que lorsque la résistance de la population est diminuée, le nombre de cas à incubation courte doit augmenter et vice versa. Cette conclusion est confirmée par les statistiques épidémiologiques.

CONCLUSIONS

1° L'évolution du parasite du paludisme et l'influence réciproque du parasite et de l'hôte commencent immédiatement après l'inoculation. Il n'y a aucune preuve de l'existence de formes de repos ou de formes intermédiaires entre les sporozoïtes et les mérozoïtes. Au contraire, toutes les preuves sont fournies pour admettre que dans l'incubation prolongée comme dans la période interparoxysmale les parasites sont représentés dans l'organisme par les mêmes stades évolutifs que dans les périodes aiguës.

2° Les premiers signes de l'influence réciproque du parasite et de l'hôte apparaissent après un délai qui diffère selon les espèces et les souches du parasite et les quantités inoculées. Après quelque temps la réponse de l'organisme-hôte aboutit à une cessation des accès. Avec une résistance primaire marquée ou une réponse prompte de l'hôte, la pullulation des parasites peut être d'emblée tellement limitée que les accès ne se développent pas et que l'état interparoxysmal s'établit sans accès apparents. Tel est le cas dans l'incubation prolongée.

3° La période latente dans le paludisme (latence primaire = incubation prolongée et latence secondaire = intervalle interparoxysmal) est la période d'une résistance augmentée de l'organisme-hôte qui se trouve en état d'immunité interactive (prémunition). Dans cette période l'organisme est capable non seulement de s'opposer à la multiplication de ses propres parasites, mais il possède aussi le pouvoir de se débarrasser rapidement des parasites introduits artificiellement même en nombre considérable.

4° La durée de l'incubation dans le paludisme, notamment dans la tierce bénigne dépend des rapports réciproques du parasite et de l'hôte.

De la part du parasite la durée de l'incubation est déterminée : a) par son pouvoir invasif ; b) par son pouvoir agressif ; c) par la quantité inoculée.

De la part de l'hôte elle dépend : a) de sa résistance ; b) de sa réponse.

5° L'incubation prolongée dans la tierce bénigne couvre une somme de trois périodes :

a) Incubation primaire.
b) Période correspondant à la période des accès larvés, ou période de l'infection inapparente.

c) Période de latence secondaire ou premier intervalle inter-paroxysmal.

6° L'incubation prolongée dans la tierce bénigne s'établit surtout :

a) Avec des souches possédant une faculté d'invasion réduite ou une faculté d'agression élevée.

b) Avec une quantité réduite du virus introduit.

c) Chez des sujets à résistance et réponse prononcées ;

d) Lorsque les infections ont lieu pendant la saison où le rapport de la résistance de l'hôte au pouvoir invasif du parasite est peu favorable pour le parasite. En Europe du Nord, c'est la fin de l'été, l'automne, l'hiver.

L'incubation courte s'établit plutôt :

a) Avec des souches à pouvoir d'invasion élevé et à faculté d'agression réduite.

b) Dans les inoculations massives.

c) Chez des sujets à résistance et réponse faibles ;

d) A la saison propice au parasite du point de vue de ses relations avec l'organisme humain.

Institut de Médecine Tropicale, Moscou.

BIBLIOGRAPHIE

F. v. ASSENFELDT. — Impfmalaria, Beih. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.*, 1931, n° 1 ; Therapeutic malaria. *Riv. di malariolog.*, 1934, vol. 13, f. 6.

W. AYCOCK. — A study of the significance of geographic and seasonal variation in the incidence of poliomyelitis. *Jl. prev. Med.*, 1929, vol. 3, p. 245.

G. H. BOYD. — The influence of certain experimental factors upon the course of infections with *Plasmodium præcox*. *Amer. Jl. Hyg.*, 1925, vol. 5, f. 6.

M. F. BOYD and STRATMAN-THOMAS. — Stud. on benign tert. malaria. 2. The clinical character of the disease in relation to the dosage of sporozoïtes. *Amer. Jl. Hyg.*, 1933, vol. 17, f. 3.

A. BRUSSIN und STERNBERG. — *Rep. Confér. Microb. et Epidemiol.* Léningrad, 1934 (en russe).

W. BRÜNN. — Perorale Chininprophylaxe bei der *Proteosoma præcox*-Infektion. *Zbl. f. Bakt.*, Or. I, 1926, vol. 98, p. 597.

A. DE BUCK. — Ein morphologischer Unterschied zwischen zwei *Plasmodium vivax*-Stämme. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.*, 1935, p. 342.

- V. CHORINE. — Mécanisme et application de la réaction de Henry. *Riv. di malariolog.*, 1934, vol. 13, Sez. I, f. 6.
- M. CIUCA, BALLIF et VIERU. — Immunité dans le paludisme expérimental. S. d. N. Com. du paludisme. Doc. Mal. 145; *Bull. Soc. Path. exot.*, 1933, vol. 26, f. 2; *ib.*, 1934, vol. 27, p. 330; *Transact. Roy. Soc. trop. Med. a. Hyg.*, 1934, vol. 27, f. 6.
- I. IOFF. — *Westn. Epidemiol. i. Mikrobiol.* (Saratov), 1922, vol. 1, f. 3.
- S. P. JAMES. — Rep. League of Nations. Publ. Com. Hyg. Malaria 57 (1), 1926.
- Some general results of a study of induced malaria, etc. *Transact. R. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, 1931, vol. 24, p. 477.
- P. C. KORTEWEG. — Waarnemingen bij Kunstmatig oogeweekte malaria. Verschillende stammen van Plasmodium vivax. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1933, vol. 7, f. 40.
- KOUCHELEVSKI. — Incubation prolongée dans le paludisme. *Journ. médical de l'Oural*, 1928, n° 1 (en russe).
- J. LOWE. — Studies in untreated malaria. Numerical studies of parasites in relation to the fever. *Rec. malaria Survey India*, 1934, vol 4, f. 3.
- E. LOURIE. — Studies in chemotherap. in bird malaria. *Ann. Trop. Med. and Paras.*, 1934, vol. 28, f. 2.
- E. MALM. — Incubation prolongée etc., *Vratchebn. dielo*, 1928, f. 9 (en russe).
- E. MARCHOUX, V. CHORINE et D. KŒCHLIN. — Infection et immunité conférée par les spirochètes des poules en cultures artificielles. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, vol. 119, p. 1280.
- E. MARTINI. — Aelteres über Malaria epidemiologie. *Arch. Sch. u. Tropenhyg.*, 1931, vol. 38, f. 1.
- CH. MOCHKOVSKI. — La formule parasitaire comme méthode pour l'étude de l'action chimiothérapeutique dans le paludisme. *Communic. I. Medical Parasitology*, 1933, vol. 2, f. 4-5, pp. 220-238 (en russe, résumé en anglais).
- CH. MOCHKOVSKI. — La chimioprophylaxie du paludisme. *Ibid.*, 1935, vol. 4, f. 3, pp. 161-187 (résumé en français).
- W. D. MOLDAWSKAYA-KRITCHWSKAYA, GRITZAY u. UMAN. — Das Problem der Danerinkubation bei Malaria im hichte der Melanoflokkulation. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.*, 1933, p. 252.
- B. NICOLAIEFF. — Etude expérimentale sur la période d'incubation dans la tierce bénigne. *Travaux Institut Pasteur, Léninegrad*, 1935, vol. 2 (en russe, résumé en anglais).
- S. RAFFEL. — Study in immunity to trypanosomes. I. *Amer. Jl. Hyg.*, 1934, vol. 19, p. 416.
- G. RAMON. — De l'immunisation expérimentale au moyen de bacilles diphtériques vivants. Etude comparative du pouvoir pathogène et du pouvoir immunisant du bacille diphtérique. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, vol. 117, p. 952.
- ET. et ED. SERGENT. — Avantages de la quinzisation préventive démontrés et précisés expérimentalement (Paludisme des oiseaux). *Ann. Pasteur*, vol. 35, f. 2, 1921.
- ED. et ET. SERGENT, PARROT et DONATIEN. — Prémunition et immunité dans le paludisme et dans d'autres maladies. *Trans. Roy. Trop. Med. a. Hyg.*, vol. 27, 1933, p. 277.
- ED. et ET. SERGENT et A. CATANEI. — Un type de maladie à prémunition, *Bull. Soc. Path. Ex.*, n° 4, 1936.

le paludisme des passereaux à *Plasmodium relictum*. *Ann. Pasteur*, 1934, vol. 53, f. 2.

CL. SCHILLING. — Antikörper und Anfangsfieber bei Malaria. *Centrbl. f. Bakter.*, 1934, Or. I, vol. 131, p. 25.

N. H. SWELLENGREBEL, de BUCK and SWELLENGREBEL, de GRAFF. — Soc. d. N. Com. Hyg. Publ. Malaria 136, 1929.

TALIAFERRO A. TALIAFERRO. — Superinfection in *Plasmodium brasiliense*. *Amer. Jour. Hyg.*, 1934, vol. 20, f. 1.

ÉTUDE DES *LEISHMANIA* DU DERMES CUTANÉ

Par F. LESTOQUARD et A. DONATIEN

Exd

Des travaux récents ont établi la constance du parasitisme de la peau dans la leishmaniose générale du chien (1) et dans la leishmaniose infantile du bassin méditerranéen (2). Ces constatations sont importantes non seulement au point de vue de la pathogénie et de la transmission de la maladie mais encore en ce qui concerne l'établissement d'un diagnostic de certitude. En effet, si les réactions sériques : formol-gélification et séro-floculation en particulier, donnent des renseignements de probabilité, tous les auteurs s'accordent à reconnaître que la mise en évidence du parasite constitue le seul élément certain du diagnostic. La recherche des *Leishmania* dans le revêtement cutané donne à cet égard toute satisfaction et constitue ainsi un précieux moyen de diagnostic puisqu'on peut éviter les ponctions d'organes internes qui ne vont pas toujours sans difficultés et qui, surtout en médecine humaine, peuvent présenter quelque danger.

A l'Institut Pasteur d'Algérie, nous avons introduit ce procédé depuis environ un an dans la pratique courante du diagnostic de la leishmaniose générale du chien. La recherche des *Leishmania* a toujours été positive sur les frottis de derme provenant de chiens chez lesquels l'infection leishmanienne était dûment établie par tous les moyens possibles (formol-gélification, séro-floculation, ponction de rate, examen de la moelle osseuse). En outre, dans 33 cas de leishmaniose générale du chien, l'infection a été décelée à distance

(1) A. DONATIEN et F. LESTOQUARD. Notes sur la leishmaniose viscérale canine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 12 juin 1935, pp. 426-431 et Observations et réflexions sur la leishmaniose générale du chien. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. XIII, n° 3, septembre 1935, pp. 320-338.

(2) E. BENHAMOU. Le diagnostic du kala-azar par les frottis dermiques. *Presse médicale*, 9 octobre 1935, pp. 1561-1564 et E. BENHAMOU, FAUGÈRE et CHOUSAT. Diagnostic du kala-azar par les frottis dermiques. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12 juillet 1935, pp. 1326-1334.

par l'examen de frottis de peau effectués en région saine, loin de toute lésion.

S'il n'est pas douteux que la recherche des *Leishmania* dans le derme cutané constitue un excellent moyen de diagnostic, il semble qu'elle n'ait pas donné satisfaction à tous les expérimentateurs. A notre avis les échecs dépendent de la technique employée et des caractères morphologiques souvent bien particuliers présentés par les parasites de la peau. Dans cette note, nous proposons de faire connaître la technique de recherche qui nous donne des résultats constants et d'insister spécialement sur la morphologie des *Leishmania* du derme cutané.

Morphologie des Leishmania de la peau. — FALCHETTI et FAURE-BRAC, les premiers (1), ont attiré l'attention sur les caractères particuliers présentés par les *Leishmania* du derme cutané. Leurs constatations sont aisées à vérifier et nous apportons en outre des précisions nouvelles.

A la vérité, les *Leishmania* atypiques rencontrées au niveau du derme cutané existent aussi dans tous les autres tissus : foie, rate, moelle osseuse, ganglions, mais dans une moindre proportion. Dans ces tissus le nombre des éléments leishmaniens d'aspect classique est suffisant pour que l'attention soit retenue uniquement par les *Leishmania* typiques et que l'on néglige habituellement celles qui ne le sont pas. Ces dernières sont cependant utiles à connaître car elles sont en général les plus nombreuses dans les frottis dermiques, surtout lorsque l'infection est faible. En outre, mais pour partie seulement, certaines particularités morphologiques des *Leishmania* de la peau dépendent de la technique qui préside à la confection et à la coloration du frottis. C'est là un fait général que les images obtenues varient avec la technique utilisée. C'est ainsi qu'en 1925, en collaboration avec L. PARROT (2), nous écrivions : « Certains détails de la structure normale des parasites prêtent encore à discussion. Si l'on s'accorde, par exemple, à définir les *Leishmania* comme des organismes arrondis ou ovoïdes, pourvus de deux corps nucléaires distincts — le noyau proprement dit ou trophonucléus et le centrosome ou blépharoplaste ou kinétonucléus — il semble bien que l'on n'admette pas de façon aussi unanime l'existence, à l'intérieur du cytoplasme, d'un troisième élément constitutif, le *flagellé interne* ». Nous faisons connaître à cette époque un procédé de coloration qui nous permettait d'affirmer

(1) E. FALCHETTI et FAURE-BRAC. La leishmaniose canine à Nice. Etude épidémiologique *Bull. Soc. Path. exot.*, 14 décembre 1932, pp. 1091-1099.

(2) L. PARROT et F. LESTOQUARD. Sur quelques détails de la structure des *Leishmania*. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. III, f. 4, décembre 1925, pp. 327-332.

non seulement l'existence du rhizoplaste, mais encore celle d'une membrane d'enveloppe des *Leishmania* peu connue et mal étudiée.

Ces observations devaient être rappelées car elles acquièrent encore plus de valeur quand il s'agit des parasites du derme cutané et expliquent la constatation de certaines formes atypiques des parasites à ce niveau.

Nous n'envisagerons dans cette étude que les *Leishmania* libres, celles qui sont phagocytées ne pouvant prêter à confusion. Il est d'ailleurs très rare de rencontrer dans la peau saine des parasites inclus dans un leucocyte. Les caractères anormaux présentés par les *Leishmania* de la peau tiennent d'une part à leur morphologie proprement dite.

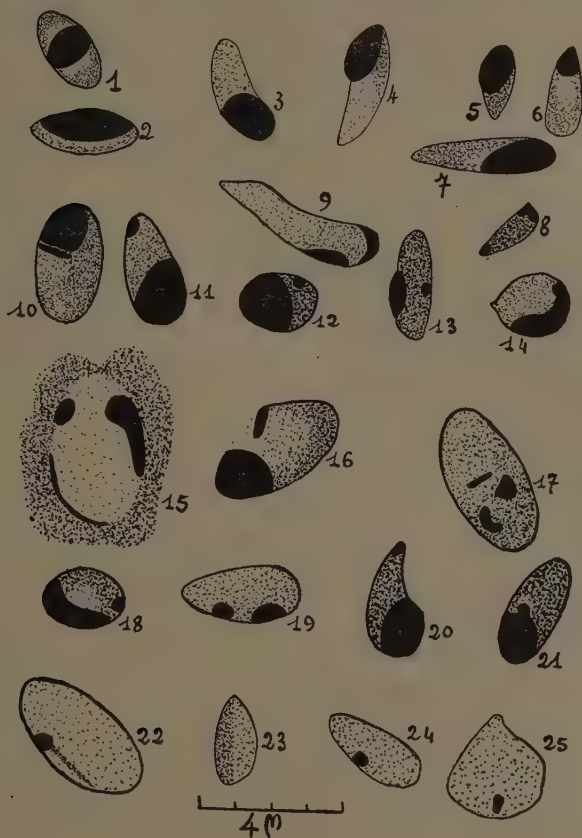
Anomalies et dimensions. — Elles sont très fréquentes et toutes de même sens. Très souvent, les *Leishmania* apparaissent contractées, ratatinées, leurs diamètres étant réduits de moitié ou même davantage. Il n'est pas rare en effet de rencontrer des éléments ne dépassant pas $2\ \mu$ sur $1\ \mu$ alors que les dimensions normales sont en moyenne de $3\ \mu$ à $4\ \mu$ sur $1\ \mu$ à $2\ \mu$. Dans ces cas les parasites apparaissent fortement colorés, le cytoplasme étant réduit à une quantité insignifiante. On peut penser que ces anomalies dépendent du milieu dans lequel est situé le parasite, milieu relativement pauvre en plasma. En effet, deux exemples paraissent le démontrer. C'est ainsi que sur des frottis provenant d'un milieu riche en plasma, dans un exsudat par exemple, les *Leishmania* sont toujours de grande taille et souvent même plus grandes que la normale, comme si elles étaient gorgées de liquide. De même sur des frottis de bouton d'Orient. Bien que provenant du revêtement cutané, les parasites sont dans ce cas de taille normale. Les dimensions de *L. tropica* sont supérieures à celles de *L. donovani* mais ils proviennent d'une lésion qui est le siège d'une inflammation, donc qui est riche en plasma, parce que très vascularisée. C'est d'ailleurs pour la même raison que les *Leishmania* provenant de lésions cutanées sont de dimensions beaucoup plus normales que celles rencontrées au niveau de la peau saine.

Anomalies dans la morphologie proprement dite. — Elles sont de divers ordres.

C'est tout d'abord une anomalie dans la forme générale. Au lieu d'être régulièrement arrondis ou ovalaires, très souvent les parasites se présentent avec une seule extrémité arrondie et l'autre plus ou moins effilée, ce qui leur donne un aspect nettement piri-forme (fig. 4, 7, 9, 19, 20). Dans certains cas le rapport entre les deux dimensions est encore augmenté : la *Leishmania* s'allonge en forme de fuseau, la coque enserrant étroitement l'appareil nucléaire

(fig. 8, 13). Ces formes rappellent, au flagelle près, et en plus petit, les éléments leishmaniens de cultures jeunes.

Dans d'autres cas l'anomalie intéresse les corps nucléaires. L'un des noyaux paraît manquer : soit le trophonucléus, soit le plus sou-



vent le blépharoplaste; cette absence de l'un des deux noyaux n'est qu'apparente : en raison du tassement des éléments du parasite les deux corps nucléaires sont confondus et ne se distinguent que malaisément (fig. 10, 14, 21). Ce dernier cas est surtout fréquent lorsque le centrosome est punctiforme.

L'anomalie inverse peut aussi être constatée : les deux noyaux s'éloignent l'un de l'autre au maximum en se plaçant chacun à un

pôle de la coque; le parasite ressemble alors beaucoup plus à un piroplasme qu'à une *Leishmania* (fig. 9, 19, 20).

Enfin, comme nous l'avons écrit antérieurement avec L. PARROT, on peut trouver « des parasites soit complètement vidés de leur contenu et réduits à leur enveloppe déchirée, éclatée ou déhiscente à la manière d'une gousse, soit ayant perdu leur noyau mais conservant encore leur centrosome appendu au rhizoplaste » (1).

Ces *Leishmania* réduites seulement à leur coque ne sont pas à négliger et au point de vue du diagnostic doivent être retenues tout autant qu'une forme classique (fig. 22 à 25).

Mais, dira-t-on, comment attribuer une identité certaine à ces formes atypiques? Il est facile de répondre. Comme nous l'avons fait remarquer plus haut, ces formes anormales ne sont pas l'apanage de la peau seule. Si elles sont particulièrement fréquentes à ce niveau, elles n'en existent pas moins dans tous les autres tissus. Et c'est précisément l'étude minutieuse de ces formes atypiques au voisinage de formes normales qui permet de les reconnaître même quand le test habituel fait défaut. Enfin on ne les trouve jamais sur des frottis de peau d'individus sains.

C'est pourquoi, et c'est l'enseignement de cette étude, il n'est pas indispensable que les éléments parasitaires présentent des caractères entièrement classiques pour pouvoir être retenus. On peut diagnostiquer une *Leishmania* bien que manquent certains attributs et c'est ainsi que : le système nucléaire seul, ou bien la coque seule, ou bien la coque et un seul noyau, suffisent à caractériser un élément leishmanien.

C'est à cette diagnose, difficile quelquefois, mais cependant toujours possible, que l'on doit s'attacher, si l'on veut effectuer, avec toutes chances de succès, la recherche des *Leishmania* dans la peau saine.

Il existe aussi des causes d'erreur qui doivent être signalées et qui proviennent soit de la peau elle-même, soit des bactéries banales qui souillent le revêtement cutané surtout chez le chien.

Ce qui prête le plus souvent à confusion ce sont deux éléments bactériens placés l'un à côté de l'autre et qui peuvent figurer, ainsi, l'appareil nucléaire d'une *Leishmania*. Mais, dans ce cas, on ne trouve jamais de membrane d'enveloppe ni de cytoplasme et la coloration foncée, presque noire, des bactéries est différente de la coloration rouge des noyaux de *Leishmania*.

On peut encore être hésitant devant des images formées de petits débris du derme cutané : fibrilles conjonctives et éléments indéterminés divers. On remarquera alors que l'aspect non organisé de ces

(1) L. PARROT et F. LESTOQUARD. *Loc. cit.*

pseudo-parasites et leur coloration en rose vif les distingue nettement des *Leishmania* véritables.

En résumé, la recherche des *Leishmania* dans le derme cutané exige en premier lieu, pour être fructueuse, la parfaite connaissance des variations morphologiques du parasite.

Technique des frottis.

L'expérience montre que les frottis effectués à partir du derme doivent satisfaire à certaines exigences pour être utilement examinés. Ils doivent être minces, renfermer le minimum d'hémoglobine et leur surface ne doit pas dépasser celle d'une pièce d'un franc.

La minceur est une qualité d'ordre général recherchée pour tous les frottis. La pauvreté en hémoglobine est nécessaire à un double point de vue : s'il y a trop d'hématies, elles sont gênantes pour la recherche des *Leishmania* ; en outre l'hémoglobine nuit à la bonne coloration des parasites. Enfin, la faible étendue du frottis est désirable en raison même de la rareté relative de l'infection cutanée et il est préférable de rassembler le matériel à examiner sur une petite surface plutôt que de l'étaler sur toute la lame. On peut ainsi examiner avec certitude la totalité du frottis et effectuer la recherche avec méthode. L'expérience montre que de tels frottis sont suffisants pour déceler des *Leishmania* lorsque le sujet est infecté.

Les frottis dermiques peuvent être effectués selon deux procédés, par raclage ou par biopsie.

Le procédé par raclage préconisé, mis au point et décrit par BENHAMOU (1), donne entre ses mains d'excellents résultats. Il consiste à gratter la peau pour atteindre la couche dermique, riche en cellules monocytaires, à l'aide d'un vaccinostyle. Tout l'art du procédé consiste à recueillir ainsi les cellules du derme avec le minimum de sang. Il exige une grande habileté qui ne s'acquiert que par l'expérience, car les caractères physiques de la peau (épaisseur, irrigation) varient d'un sujet à un autre.

Le procédé par biopsie consiste à obtenir un petit lambeau cutané par excision de la peau en côte de melon. La surface de section doit intéresser l'épaisseur du derme. Avec la biopsie ainsi obtenue, qui laisse exsuder un peu de sérosité et pratiquement pas de sang, on effectue un frottis par apposition, en appuyant sur une lame et en balayant une petite surface d'un mouvement circulaire. Cette technique simple peut être parfaitement exécutée d'emblée. Quel que soit le procédé employé, il est indiqué de n'effectuer que deux ou trois frottis au plus, avec le même prélèvement, car le

(1) E. BENHAMOU. *Loc. cit.*

matériel s'épuise vite. Sur un frottis bien fait on ne rencontre que des cellules blanches du derme et de très rares hématies. Il faut avoir soin de dessécher rapidement les frottis pour éviter des altérations mécaniques des *Leishmania*.

On peut, chez le chien, effectuer la biopsie en un point quelconque du corps ; seules des conditions d'opportunité dictent le choix du lieu d'élection. C'est ainsi que le prélèvement est très facile à effectuer en sectionnant l'extrémité de l'oreille, mais trop souvent à cet endroit on est gêné par une trop grande quantité de sang.

A notre avis, le lieu d'élection est l'extrémité de la queue. On coupe les poils, puis on effectue une toilette soignée de l'extrémité caudale avec un tampon de coton imbibé d'alcool pour décaper la peau, enfin on sèche avec du coton sec. On peut alors prélever la biopsie à la manière d'une amputation caudale, mais ce procédé est un peu brutal et peut aussi donner trop de sang. Il est préférable d'effectuer une biopsie moins importante. Pour cela avec de fins ciseaux courbes appliqués parallèlement à l'extrémité caudale on excise un lambeau de quelques millimètres. A cet endroit le derme est très épais, on n'obtient presque jamais de sang et les *Leishmania* sont particulièrement nombreuses. Sur les chiens écourtés le prélèvement s'effectuera à l'oreille.

Technique de la coloration. — Nous avons fait connaître en 1925 un procédé qui donnait des résultats excellents. Depuis que le tri-éosinate de méthylène n'est plus dans le commerce, nous avons été obligés de mettre au point un autre procédé que nous décrivons ci-dessous.

A) *Fixation.* — Fixer 5 à 10 minutes selon la température extérieure avec l'alcool iodé (alcool à 95° : 98 parties, teinture d'iode du Codex : 2 parties). Laver à l'alcool à 95° pour éliminer les traces d'iode et sécher.

B) *Coloration.* — La coloration des frottis pour la recherche des *Leishmania* doit être effectuée avec une *eau distillée acide*. L'eau distillée du commerce est en général acide et présente un pH voisin de 6. Elle convient parfaitement. Préparer le mélange colorant dans les proportions suivantes :

Eau distillée : un centicube,

GIEMSA R. A. L. rapide : III gouttes,

MAY-GRÜN WALD R. A. L. : III gouttes.

Durée de la coloration : 45 minutes à une heure suivant les échantillons de GIEMSA (1). Laver abondamment à l'eau du robinet sous pression et sécher.

(1) Les gouttes sont comptées à la pipette PASTEUR ordinaire qui donne environ 25 à 30 gouttes au centicube. Suivant les échantillons de GIEMSA on peut employer II ou III gouttes de colorant par centicube d'eau distillée, le titre de la solution est alors environ le 15^e ou le 10^e.

La coloration des frottis est capitale pour le succès de la recherche des *Leishmania* dans la peau, il est de toute nécessité d'obtenir d'excellentes préparations. C'est pourquoi nous insistons sur l'importance de la coloration en eau acide qui seule permet d'obtenir des *Leishmania* bien individualisées parce que la coque des parasites est colorée.

Avec notre procédé, les *Leishmania* se présentent colorées en rose. La coque est nettement dessinée sous forme d'une ligne plus sombre, le noyau et le centrosome sont rouge foncé, le rhizoplaste est d'un rose rougeâtre. Les éléments parasitaires se distinguent toujours très nettement sur le fond pâle du frottis, avec des limites bien précises qui aident singulièrement au diagnostic.

Examen microscopique. — La recherche des *Leishmania* sur les frottis du derme doit être méthodique afin d'examiner si c'est nécessaire, la totalité de la préparation. Ces examens sont souvent longs et pénibles et doivent être prolongés pendant 30 à 40 minutes pour ne trouver dans certains cas qu'une seule *Leishmania*. En effet, le parasitisme cutané est en général relativement faible et on ne peut utilement étaler sur un frottis qu'une petite quantité de matériel. Si, chez le chien, on se trouve quelquefois en présence d'infections intenses, il ne paraît pas en être de même chez l'enfant dont le parasitisme est toujours discret (1).

Nous avons décrit au début de ce travail les particularités morphologiques des *Leishmania* de la peau, afin d'indiquer que ce sont ces images anormales qu'il faut surtout rechercher. Comme nous l'avons expliqué, point n'est besoin de formes parfaitement dessinées pour effectuer le diagnostic. De même qu'il suffit à l'anatomiste d'un os ou d'un viscère pour reconnaître l'espèce animale, de même un caractère net suffit pour identifier une *Leishmania*. Si l'on refusait d'admettre ce critère, se serait vouloir vouer à l'échec la recherche des *Leishmania* dans la peau.

En résumé, l'examen des frottis dermiques en vue de la recherche des *Leishmania* exige une stricte discipline dans la technique et l'entraînement de l'œil à la recherche d'images particulières.

Indications du frottis dermique. — La recherche des *Leishmania* du revêtement cutané procure des renseignements d'un grand intérêt pratique.

Et tout d'abord du point de vue diagnostique.

Le diagnostic de la leishmaniose générale du chien et de la leishmaniose méditerranéenne est en effet possible à l'aide des seuls

(1) La cytologie du frottis donne dès le début de l'examen un utile renseignement lorsque les monocytes (histiocytes) du derme sont nombreux, cela constitue un encouragement à poursuivre la recherche, qui, normalement, doit être positive.

frottis dermiques. L'infection constante de la peau chez les sujets infectés permet de simplifier le diagnostic et d'éviter la ponction d'organes internes (foie ou rate) ou la trépanation d'un os, opérations dont les inconvénients ou même les dangers sont trop connus pour qu'il soit nécessaire d'insister.

Mais encore, les frottis dermiques mettent à notre disposition un procédé commode de vérification de l'action thérapeutique. On sait en effet combien est aléatoire le succès d'une thérapeutique, cependant spécifique, et combien variables sont les résultats d'un sujet à un autre. Si l'on s'en tient au seul examen clinique, très souvent on croit avoir guéri un sujet qui n'est en réalité que « blanchi » et qui, quelques mois plus tard, présentera une rechute parfois très grave. L'examen d'un frottis du derme à l'issue d'un traitement stibié donnera donc d'utiles renseignements sur l'état de l'infection du sujet et permettra, éventuellement, d'instituer assez tôt une nouvelle série d'injections avant même que se manifestent les signes d'une rechute.

Dans ce cas l'examen du frottis du derme est en tout état de cause plus indiqué que l'examen de frottis d'organes internes. En effet, nous avons pu nous rendre compte que, dans certains cas, le parasitisme des organes internes avait disparu tandis que des *Leishmania* existaient encore au niveau de la peau.

Dans un précédent mémoire nous écrivions que les expériences effectuées par CH. NICOLLE et ANDERSON relatives à la guérison parasitaire de la leishmaniose générale du chien et à la protection que peut conférer une première atteinte à un organisme guéri, étaient à reprendre à la lumière de cette notion nouvelle : l'infection constante de la peau (1). Ici encore les frottis du derme trouveront une application indispensable, et nous apporterons un complément d'informations relatives à la guérison parasitaire, à l'immunité ou éventuellement à la prémunition.

Nous pensons ainsi avoir bien établi : l'importance des frottis du derme, leur utilité, les règles à observer en vue d'un examen fructueux. L'étude des *Leishmania* de la peau est le complément indispensable de toute recherche portant sur la leishmaniose générale du chien et la leishmaniose méditerranéenne de l'homme.

Institut Pasteur d'Algérie.

(1) A. DONATIEN et F. LESTOQUARD. *Loc. cit.*

Société des Sciences Médicales de Madagascar

SÉANCE DU 7 FÉVRIER 1936

PRÉSIDENTE DE M. POISSON, VICE-PRÉSIDENT

A PROPOS D'UN CAS
DE BILHARZIOSE VÉSICALE AUTOCHTONE

Par P. LE GAC, M. ESPIAN et A. RARIVOSON

La bilharziose vésicale à *Schistosomum hæmatobium* est connue depuis longtemps à Madagascar où elle a été signalée à maintes reprises depuis l'occupation de Nossi-Bé. Ces cas cependant n'ont jamais été observés chez des Indigènes du pays, mais uniquement chez des étrangers : Arabes, Somalis, Comoriens, Sénégalais. On peut donc considérer cette bilharziose comme contractée au dehors de Madagascar et la qualifier de bilharziose d'importation.

Ce n'est qu'en avril 1934 qu'un foyer de bilharziose vésicale à *Schistosomum hæmatobium* fut signalé pour la première fois à Madagascar. L'un de nous, ayant décelé au mois de février de cette année un bilharzien parmi le personnel du vapeur « Bagdad », avait vivement conseillé au docteur LUTROT, avant son départ à Maintirano où il venait d'être affecté, de rechercher s'il n'existait pas dans cette région des foyers de bilharziose vésicale. Ses investigations furent couronnées de succès et au mois d'avril il signalait le foyer de Tsianipiha, puis six mois après le foyer secondaire d'Anjijobe. (M. LUTROT. Note sur deux foyers malgaches à *Schistosomum hæmatobium*. *Path. Exot.* 1935, n° 3, page 243).

Actuellement nous avons en traitement dans notre service un bilharzien ayant contracté sa bilharziose à Madagascar.

Voici son observation :

VANDRIANA, 21 ans, de race Sakalava. Originaire du village d'Ampanihira, district de Besalamby, région de Majunga.

Appelé au service en avril 1934, il a été incorporé à Majunga, puis affecté au 2° R. M. M. à Diégo-Suarez.

Il entre à l'hôpital pour des hématuries terminales ayant peu de retentissement sur son état général. Ces hématuries remontent à environ quatre ans alors qu'il se trouvait encore à Ampanihira.

L'examen microscopique du culot de centrifugation des urines met en évidence la présence de nombreux œufs de *Schistosomum hæmatobium*.

Le malade habite le village d'Ampanihira situé à trois cent mètres du bord de la mer. Aux abords immédiats du village se trouvent quelques mares où la population lave le linge.

L'eau de boisson est recueillie dans des puits creusés à quelques mètres de la berge.

C'est dans ces mares qu'il faut rechercher les hôtes intermédiaires du *Schistosomum hæmatobium*.

A propos de cette observation nous signalons l'intérêt qu'il y aurait à connaître les foyers de bilharziose vésicale à Madagascar.

La recherche des porteurs de germes, dans les différents corps de troupes, peut donner des indications mettant sur la voie des lieux de contamination.

Hôpital Mixte de Diégo-Suarez.

SUR UN CAS D'APPENDICITE AIGUE AVEC PERFORATION APPENDICULAIRE CHEZ UN MALGACHE

Par P. LE GAC, G. MOUSTARDIER et A. RARIVOSON

La question de l'appendicite chez le Malgache fut nettement posée pour la première fois par M. DAVIOUD devant cette Société en juin 1933 où, après l'exposé de trois observations typiques d'abcès appendiculaire, il écrivait : « *Absence d'intervention pour appendicite ne veut pas dire à notre avis absence d'appendicite chez le Malgache; on a peut-être trop écarté ce diagnostic en posant comme axiome que l'appendicite n'existait pas chez le Malgache* ».

Récemment en mars 1935, R. DUMAS publiait deux cas d'appendicite aiguë survenus chez des Malgaches et concluait à l'excessive rareté de cette affection chez l'indigène de Madagascar.

Nous apportons aujourd'hui notre contribution à l'étude de cette affection chez le Malgache en communiquant une observation d'appendicite aiguë avec perforation. Malheureusement nous n'avons pas eu la possibilité d'intervenir et seule l'autopsie est venu confirmer notre diagnostic.

OBSERVATION. — JAO, 23 ans, race Sakalava. Entre à l'Hôpital le 22 décembre à 11 heures du matin. Il se plaint de douleurs abdominales extrêmement vives. Les traits sont tirés et le visage émacié ruisselle de

sueurs froides. Les extrémités sont glacées. Le pouls est incomptable et la température axillaire ne dépasse pas 37°5. Le malade respire avec peine.

A l'examen on remarque une distension anormale de l'abdomen.

A la palpation, on note une défense de la paroi généralisée avec maximum de signes douloureux au niveau de la fosse iliaque droite.

La percussion montre une matité de l'étage inférieur de l'abdomen contrastant avec une sonorité exagérée de l'étage supérieur. La matité hépatique est diminuée.

Le diagnostic de péritonite ne fait aucun doute. L'anamnèse permet de penser que cette péritonite est consécutive à une crise appendiculaire.

Le début de la maladie remonte à environ dix jours. Jao aurait présenté à ce moment une diarrhée fébrile avec violentes coliques et émission de selles nombreuses. Cette diarrhée persista pendant quatre jours, puis brusquement un arrêt total des gaz et des matières vint compliquer le tableau clinique.

L'histoire de la maladie d'une part, l'état général du malade d'autre part, contre-indiquaient formellement toute intervention chirurgicale. Seul un traitement palliatif fut prescrit pour calmer les douleurs et adoucir les derniers moments de cet indigène.

Dans la soirée, le malade devient de plus en plus oppressé, puis entre dans le coma vers 23 heures pour expirer quelques instants plus tard.

L'autopsie fut pratiquée le lendemain matin. Elle permit de constater à l'ouverture de la cavité abdominale la présence d'une grande quantité de liquide séro-purulent d'une odeur infecte.

Les anses intestinales étaient agglomérées, réunies les unes aux autres par des adhérences.

L'appendice accolé au cœcum présentait une zone de gangrène, centrée par une perforation du diamètre d'une pièce de cinquante centimes; prélevé, il fut fixé dans le Buoin, puis adressé à l'Institut Pasteur de Tananarive pour examen histologique.

Voici le résultat de cet examen :

« Ce qui frappe au premier abord c'est l'infiltration leucocytaire qui envahit l'organe dans sa totalité et occupe toute l'épaisseur de la paroi.

La lumière est envahie par un dépôt fibrino-leucocytaire qui la remplit presque en entier.

La muqueuse est entièrement envahie par l'infiltration purulente, elle a presque complètement disparu et on ne retrouve que quelques lambeaux plus ou moins altérés.

La sous-muqueuse est le siège d'une infiltration massive et elle est parsemée d'hémorragies punctiformes.

On retrouve la même infiltration leucocytaire aussi importante au niveau des couches musculaires (muscleuse circulaire et longitudinale) et de la sous-séreuse, infiltrée d'exsudat inflammatoire.

La séreuse entièrement dépolie est recouverte par un abondant dépôt fibrino-leucocytaire, signe d'une réaction péritonéale importante.

Enfin un fragment de méso-appendice accolé à l'organe est le siège de la même infiltration leucocytaire.

Il s'agit d'une appendicite aiguë suppurée.

L'examen d'autres fragments a permis de retrouver la perforation intrapariétale signalée à l'autopsie et a montré, en plus des lésions décrites, une perte de substance caractérisée par une modification de tous les éléments constitutifs de la paroi appendiculaire ».

C'est là l'image anatomo-pathologique de l'appendicite aiguë suppurée avec gangrène et perforation.

Curieux de connaître si l'helminthiase, si fréquente en milieu indigène, était la cause de cette crise appendiculaire, comme l'ont montré de très nombreux auteurs à la suite de la communication de METCHNIKOFF en 1901 à l'Académie de Médecine, sur le rôle évident des parasites intestinaux dans la production de l'appendicite, nous avons examiné en entier le tractus intestinal de cet indigène.

Après des recherches attentives nous n'avons recueilli qu'un seul tricocéphale dont l'extrémité effilée était plantée dans la muqueuse du colon ascendant.

Nous ne pensons donc pas que, dans ce cas, le parasitisme intestinal puisse être incriminé.

Hôpital de Diégo-Suarez et Institut Pasteur de Tananarive.

PROCÉDÉ PRATIQUE D'ENRICHISSEMENT DES URINES EN ŒUFS DE *SCHISTOSOMUM HÆMATOBIUM*, CHEZ LES SUJETS ATTEINTS DE BILHARZIOSE VÉSICALE

Par P. LE GAC

Il nous est arrivé fréquemment de suspecter la bilharziose vésicale chez des malades présentant de petites hématuries terminales, et de ne pouvoir déceler malgré des recherches répétées et attentives la présence d'œufs de *Schistosomum hæmatobium* dans le culot de centrifugation des urines.

Devant ce fait, dans un cas où le diagnostic clinique ne laissait aucun doute, la réponse du laboratoire étant négative, nous avons eu recours au procédé suivant : provoquer une petite hématurie par irritation légère de la muqueuse vésicale au niveau du col. Nous avons pratiqué une dilatation au béniqué, nous en tenant simplement aux numéros de calibre moyen 40 à 45. Le résultat ne se fit pas attendre. La centrifugation des premières urines émises après la dilatation permit de déceler des œufs en grande quantité ;

la muqueuse avoisinant le col étant semble-t-il particulièrement riche en œufs de *Schistosomum hæmatobium*.

Voici l'observation du malade chez qui nous avons pratiqué ce procédé :

BRAHIN M..., âgé de 25 ans, arabe originaire d'Aden, actuellement chauffeur à bord du vapeur *Bagdad* des Messageries Maritimes.

Il vient nous consulter le 25 janvier 1934 parce qu'il urine constamment du sang et cela depuis plusieurs années.

Le lendemain une centrifugation des urines met en évidence l'existence d'hématies mais non d'œufs de *Schistosomum hæmatobium*.

Le 28 janvier réponse négative du laboratoire.

Le 30 janvier même résultat.

Le 1^{er} février et le 7 février recherches négatives.

Le 8 février nous pratiquons dans la matinée une dilatation au béniqué. Les urines émises une demi-heure après cette petite intervention sont centrifugées. L'examen du culot de centrifugation entre lame et lamelle permet de déceler l'existence en grande abondance d'œufs de *Schistosomum Hæmatobium*.

Depuis nous avons eu l'occasion de recourir à nouveau à ce procédé chaque fois avec plein succès.

Nous signalons ce moyen pratique de pouvoir dans certains cas confirmer un diagnostic clinique de bilharziose vésicale, moyen à la portée de tous les praticiens surtout de ceux qui ne disposent pas (et c'est la majorité) d'un cystoscope leur permettant de contrôler *de visu* les lésions qu'il ont à traiter.

Hôpital de Diégo-Suarez.

A PROPOS D'UN CAS DE MÉNINGO-ENCÉPHALITE TRYPANOSOMIQUE CHEZ UN SÉNÉGALAIS A TANANARIVE

Par G. MOUSTARDIER

Nous avons l'honneur de présenter à votre Société un cas de trypanosomiase nerveuse, affection inconnue dans la Grande Ile, diagnostiquée chez un Sénégalais du 1^{er} R. M. M. de Tananarive, en traitement à l'Hôpital Colonial.

Voici grâce à l'obligeance du Docteur LECOANET à qui nous exprimons nos vifs remerciements, Médecin Résident à l'Hôpital Colonial l'observation de ce malade :

Le nommé TIYATÉ NOUFFÉ, originaire de Oulmana, canton de Gaona (Côte d'Ivoire), engagé volontaire pour 4 ans le 5 février 1929 ; incorporé au 7^e R. T. S. fait d'abord un séjour de 3 ans au Sénégal et en Maurita-

nie. Rapatrié pour fin de séjour en Côte d'Ivoire, contracte en février 1933 un rengagement de 4 ans. Désigné pour servir à l'extérieur, il quitte la Côte d'Ivoire le 31 août 1933 pour la France et de là est dirigé sur Madagascar où il arrive le 26 octobre 1933, affecté au 1^{er} R. M. M. à Tananarive.

Il est hospitalisé le 21 août 1935 à l'Hôpital Colonial de Tananarive à la suite d'une crise épileptoïde survenue et constatée au Corps.

C'est un grand gaillard non seulement corpulent, mais bouffi surtout à la face et aux jambes, sans godet d'empreinte au doigt.

Il est prostré dans son lit, non comateux mais complètement indifférent. Pour tout mouvement, de rares contractions des lèvres, du frontal et de l'orbiculaire des paupières découvrant à peine les yeux. Respiration calme, pouls rapide mais bien frappé. Pas d'hyperthermie.

Les membres sont en relâchement avec cependant conservation du tonus musculaire. Les réflexes tendineux sont abolis. Pas de BABINSKI.

Une nouvelle crise se déclenche une heure et demie après son arrivée à l'hôpital. Le malade est en période clonique face grimaçante, membres agités par intermittences de mouvements convulsifs amples et généralisés. Le lit est souillé de matières, d'urines et de vomissements. Il n'y a pas de morsure de la langue. Cette crise se termine au bout d'une demi-heure sans coma ni stertor, suivie seulement d'une prostration complète.

L'auscultation des poumons et du cœur ne révèle rien d'anormal. Le foie et la rate sont dans leurs limites normales. Il n'y a pas de ganglions. Les urines pâles ne contiennent qu'un peu d'albumine (0 gr. 08) les selles quelques anguillules, l'examen d'un frottis de sang ne montre pas d'hématozoaires, seulement une éosinophilie légère à 9 0/0 ; l'urée sanguine est à 0 gr. 51.

Une troisième crise le soir identique aux précédentes est jugulée par 3 cm³ de somnifène intraveineux.

Dès lors il ne s'en reproduira plus.

Le troisième jour on est frappé par l'état de somnolence persistante du malade excédant largement l'action du somnifène.

Le diagnostic de lésion méningée chronique diffuse s'impose et celui de trypanosomiase est envisagé mais timidement à cause de l'absence de toute manifestation clinique pendant les 2 ans de séjour de ce sénégalais à Tananarive.

La ponction lombaire pratiquée ramène un liquide limpide hypertendu dans lequel les réactions pratiquées donnent (22 août).

VERNES péréthynol . . .	0
VERNES résorcine . . .	29
Albumine rachidienne . . .	1 gr. 03 (incertaine du fait de la présence du sang).

Cytologie : impossible à faire (à cause du sang).

Un examen du sang pratiqué le 23 août donne :

VERNES péréthynol . . .	0
VERNES résorcine . . .	56
BORDET-WASSERMANN (HECHT LEVADITI) : négatif.	
Réaction de MEINICKE : négative.	

Un nouvel examen du liquide céphalo-rachidien pratiqué le 19 septembre donne :

VERNES péréthynol 0

BORDET-WASSERMANN (CALMETTE MASSOL) = + + + +

Cytologie : 141 éléments au millimètre cube.

Albumine rachidienne : 1 gr. 20.

Par une élimination facile des autres causes possibles de cette intense réaction méningée sans aucun signe de localisation nerveuse, l'hypothèse de lepto-méningite spécifique (malgré l'absence de tout stigmate cutané oculaire ou viscéral) nous semble seule plausible en dehors de celle d'une trypanosomiase nerveuse.

La discordance entre les réactions de VERNES et le BORDET-WASSERMANN n'étant pas chose rare dans des cas de syphilis avérée, les réactions sont répétées :

Le 26 septembre,

Le VERNES péréthynol du liquide céphalo-rachidien est toujours égal à 0.

Le BORDET-WASSERMANN (CALMETTE MASSOL) = + + + +.

Entre temps la recherche du trypanosome dans le sang en goutte épaisse et dans le liquide céphalo-rachidien (centrifugation) est pratiquée, mais soit faute de technique, soit examen trop rapide, elle reste négative.

Le benjoin colloïdal est alors demandé : il est positif par deux fois dans la zone syphilitique.

Un traitement d'essai au cyanure de Hg est institué et, malgré que la série de 20 injections de 1 cgr. ait été bien supportée, il n'apporte aucune amélioration clinique. Le malade reste toujours apathique, somnolent, ne parlant que par monosyllabes. Il reste à l'écart de ses voisins. Sa face est fréquemment animée de tics des paupières et des lèvres, surtout lorsqu'on lui parle.

La motricité et la trophicité sont normales ainsi que les sensibilités superficielle et profonde.

Les réflexes tendineux ont réapparu, mais très faibles.

Pas de BABINSKI.

Il n'y a pas de tremblements, pas de troubles du tonus de coordination ni de l'équilibration.

Les pupilles sont égales et réagissent normalement, les fentes palpébrales restent petites mais la musculature est intacte. L'attention difficilement éveillée, impossible à maintenir n'a pas permis de voir le fond d'œil.

Le malade se plaint de douleurs vagues généralisées, mais surtout d'une céphalée persistante sans photophobie.

L'appétit est bon, l'intestin et les reins fonctionnent bien malgré la persistance d'une albuminurie légère invariable à 0 gr. 30 o/oo.

Rien à signaler au cœur, le pouls bat à 80, régulier.

La tension artérielle est de 13,5-8 au Vaquez.

Devant l'état stationnaire du malade un nouvel examen du liquide céphalo-rachidien est demandé à l'Institut Pasteur pour savoir si le traitement par le cyanure de Hg avait pu le modifier.

Le 7 novembre 1935 cet examen donne les résultats suivants :

BORDET-WASSERMANN (CALMETTE MASSOL) : négatif.

Cytologie : 251 éléments au millimètre cube.

Albumine rachidienne : 1 gr.

Ces chiffres élevés, surtout celui de l'albumine rachidienne attirent de suite l'attention du Docteur MOUSTARDIER, qui, du fait qu'il s'agit d'un noir d'Afrique soupçonne la trypanosomiase, voit le malade et établit enfin le diagnostic de trypanosomiase nerveuse bientôt confirmé par la présence de quelques trypanosomes dans le culot de centrifugation du liquide céphalo-rachidien.

Un examen du sang pratiqué en même temps avait montré une agglutination très nette des hématies mais n'avait pas permis de déceler après triple centrifugation la présence du trypanosome.

Il s'agit donc d'une méningo encéphalite trypanosomique à une phase déjà très avancée comme le montrent clairement la présence de trypanosomes dans le culot de centrifugation du liquide céphalo-rachidien, le chiffre important des leucocytes et le taux élevé de l'albumine rachidienne qui signe à elle seule l'organocité des lésions. Nous reviendrons plus loin sur ce point important.

L'époque de l'infection de notre malade nous est inconnue ; elle remonte au moins à la fin d'août 1933 date à laquelle ce tirailleur a quitté la dernière fois la Côte d'Ivoire, foyer endémique de trypanosomiase.

Son affection a évolué insidieusement mais progressivement pendant deux années complètes, sans défaillance de l'état général : en effet, on n'a jamais constaté de crises de sommeil, ni de pyrexie avec amaigrissement. D'ailleurs ses indisponibilités pour raison de santé sont rares pendant cette période et on ne note que quelques jours d'exemption en dehors des formations sanitaires et un court séjour à l'infirmerie pour varicelle.

D'autre part, l'adénopathie habituelle est passée elle aussi inaperçue et n'a pas en tout cas frappé l'attention des différents médecins qui ont visité ce tirailleur depuis son départ de la Côte d'Ivoire jusqu'à son arrivée à Tananarive.

Seules, une certaine mollesse et une certaine apathie, fréquentes dans le tableau clinique de la trypanosomiase sont signalées dans les notes données par les différents commandants de compagnie de ce tirailleur, comme nous avons pu nous en assurer.

L'insidiosité et la lenteur de cette évolution ne sont point faites pour nous surprendre. La méningo-encéphalite trypanosomique évolue en silence et ne se révèle cliniquement que quelques mois après l'invasion de l'espace sous-arachnoïdien par le trypanosome.

L. MARTIN et H. DARRÉ en 1910 en avaient déjà fait l'observation en constatant bien avant l'apparition des accidents nerveux la présence dans le liquide céphalo-rachidien d'éléments cellulaires.

D'autre part, déjà en 1916 F. HECKENROTH signalait la lenteur avec laquelle évoluait la trypanosomiase au Sénégal et comparait cette évolution à celle plus rapide que l'on observait couramment en Afrique Equatoriale.

Depuis d'autres auteurs, et en particulier A. SICÉ et LEGER, TOULLEC et ALLAIN à Marseille, RIOU et Mlle MOYNE au Sénégal, G. MOUTARDIER, A. SICÉ, H. MERCIER et VARNEAU ont signalé l'évolution anormalement prolongée de la trypanosomiase contractée en Afrique Occidentale Française.

La commune origine de ces cas de trypanosomiase lente et insidieuse (Haute-Volta, Côte d'Ivoire, Niger) peut laisser supposer que, dans certaines régions d'Afrique Occidentale le trypanosome a subi des variations dans son pouvoir pathogène.

Dans sa communication de 1916 sur la trypanosomiase humaine au Sénégal, F. HECKENROTH émettait l'hypothèse que le virus d'Afrique Occidentale Française pourtant identique au virus du Congo pourrait avoir subi une atténuation de virulence dont il fallait peut-être chercher l'explication dans les conditions de vie différentes pour les tsetsés au Congo (pays humide) et au Sénégal (pays sec) et à l'appui de son hypothèse il citait les travaux de ROUBAUD sur l'action des influences physiques extérieures sur le développement et la virulence de *trypanosoma Casalboui* chez la *Glossina palpalis*.

C'est là une hypothèse qu'il serait intéressant de vérifier.

Malheureusement pour notre part, une fois avec A. SICÉ et dans le cas actuel, nous avons échoué, vu la rareté des flagellés, dans nos tentatives répétées d'adapter à la souris et au cobaye un trypanosome de cette région, pour en étudier et en préciser la virulence.

La présente observation doit retenir l'attention pour plusieurs raisons. A notre connaissance elle mentionne le premier cas de trypanosomiase humaine, d'importation, observé à Madagascar.

Elle montre la nécessité de toujours penser à l'éventualité de cette affection chez des malades originaires de l'Afrique tropicale ou ayant séjourné dans ces régions d'endémie.

Déjà en 1911, ORTHOLAN avait signalé en Nouvelle-Calédonie un cas de trypanosomiase humaine chez un Européen ayant vécu quelques années auparavant au Congo, dans la région de l'Ogoué.

En France, dans les différentes formations sanitaires qui recueillent des noirs d'Afrique et en particulier à l'Hôpital Michel Levy à Marseille, il arrive souvent que l'on dépiste une trypanosomiase en évolution chez ces indigènes rapatriés de colonies ou de territoires indemnes de cette affection et dans lesquels l'on a complètement ignoré leur maladie.

Tel fut le cas des deux malades cités dans le travail de Y. BERTRAND, J. BABLET et A. SICÉ, rapatriés l'un de Tunisie et l'autre de Guyane, venus échouer tous les deux à l'Hôpital Michel Levy à Marseille où ils sont morts de leur trypanosomiase non diagnostiquée.

En effet, ce diagnostic, facile à faire lorsqu'on y pense, ne peut être complet que s'il est éclairé par l'examen méthodique du liquide céphalo-rachidien.

C'est à BRODEN et RHODAIN que revient le mérite d'avoir, en 1908 pour la première fois, utilisé de façon systématique les indications fournies par l'examen du liquide céphalo-rachidien pour le diagnostic de la période de trypanosomiase, le pronostic et le contrôle du traitement.

D'autres auteurs après eux, BRODEN, LEFROU et OUZILLEAU et particulièrement A. SICÉ ont longuement attiré l'attention sur la valeur de la rachicentèse dans le diagnostic de la trypanosomiase humaine et sur l'importance qu'il fallait accorder à l'examen cytologique et chimique du liquide céphalo-rachidien.

Un nombre important de leucocytes et surtout un taux très élevé de l'albumine rachidienne dans le liquide céphalo-rachidien d'un noir d'Afrique doivent toujours faire soupçonner en premier lieu la trypanosomiase nerveuse, comme l'ont enseigné et écrit BLANCHARD et TOULEC *au cours d'une longue pratique de la maladie du sommeil nous n'avons jamais rencontré des trypanosomés présentant des modifications importantes du liquide céphalo-rachidien (hyperlymphocytose et hyperalbuminose) qui n'aient pu être tôt ou tard rattachées à l'action du trypanosome plutôt qu'à celle du tréponème.*

C'est surtout dans les formes nerveuses dont la symptomatologie est parfois imprécise et trompeuse, qu'il faut y penser.

Ces symptômes nerveux, déjà décrits dans les formes médullaires par L. MARTIN et G. GUILLAIN en 1908, s'avèrent de plus en plus nombreux et variés puisque récemment A. SICÉ et P. MOREAU ont publié une observation de méningo-encéphalite trypanosomique à symptomatologie extrapyramidale.

Et une fois de plus, c'est la rachicentèse systématique qui, montrant une réaction leucocytaire importante et un taux d'albumine élevé, précisera le diagnostic, révélera l'importance des lésions et présentera le pronostic et la conduite du traitement.

Le diagnostic posé, le traitement doit être de suite institué. Comme l'a préconisé notre maître A. SICÉ nous avons appliqué à notre malade l'association synergique tryparsamide-émétique à raison de : 2 g. de tryparsamide par semaine, en 2 injections intraveineuses séparées par un intervalle de 3 jours et, les mêmes jours, une injection intraveineuse de 0 g. 10 d'émétique.

La durée du traitement d'une méningo-encéphalite trypanosomique est impossible à fixer, elle varie avec chaque cas. Le traitement devra être continué tant que le liquide céphalo-rachidien de notre

malade ne sera pas revenu à son équilibre physiologique et tant qu'il paraîtra en bénéfice.

La réaction leucocytaire, la première en date, est aussi la première à céder, mais l'hyperalbuminose est autrement difficile à réduire ; parfois elle diminue rapidement et cela est d'un pronostic généralement favorable, mais souvent avec des lésions déjà anciennes et avancées, elle baisse lentement et c'est dans ces cas qu'il faut continuer le traitement pendant 9 à 10 mois en pratiquant tous les trimestres une rachicentèse de contrôle et tous les mois un examen du fond d'œil pour éviter les troubles oculaires, cependant minimes, lorsqu'on emploie des doses moyennes et fractionnées de tryparsamide.

Les injections d'émétique ne seront continuées que pendant deux à trois mois et pourront être reprises si, au cours du traitement, les trypanosomes réapparaissent dans la circulation périphérique.

Nous aurions volontiers associé à la tryparsamide un composé récent, la Germanine ou Moranyl, excellent trypanocide ayant donné de bons résultats à de nombreux médecins, mais la présence d'albumine dans les urines de notre malade était une contre-indication formelle à son emploi, comme l'ont récemment montré A. SICÉ et H. MERCIER.

Et en terminant, il est intéressant d'envisager quelle répercussion peut avoir sur la pathologie locale l'introduction toujours accidentelle d'une telle affection à Madagascar.

Les glossines, agents vecteurs des trypanosomiasés humaines, sont exclusivement africaines. Il n'existe point de glossines à Madagascar et il n'en est fait aucune mention dans la récente édition de la Zoologie de Madagascar par G. GRANDIDIER et G. PETIT.

Là où il n'y a point de glossines il ne peut y avoir de foyers endémiques de trypanosomiase. Mais il existe d'autres insectes piqueurs incriminés par certains auteurs dans la propagation expérimentale de trypanosomes.

En effet, BOUFFARD, BOUET et ROUBAUD ont montré que les stomoxes peuvent être des agents vecteurs mécaniques des trypanosomiasés animales.

ROUBAUD et LAFONT, F. HECKENROTH et M. BLANCHARD ont montré à leur tour que les moustiques (*mansonia* et *stegomya fasciata*) étaient capables au point de vue expérimental de transmettre mécaniquement des trypanosomes humains.

Or, nous savons — et les travaux de L. MARTIN et H. DARRÉ, de M. BLANCHARD et d'A. SICÉ ont montré les variations spontanées et l'alternance de l'infection sanguine chez les trypanosomés — que les trypanosomes apparaissent parfois en très grand nom-

bre dans la circulation périphérique au cours de l'évolution de la maladie.

C'est au moment où l'infection sanguine est prédominante que des insectes piqueurs (stomoxes ou moustiques) peuvent transmettre mécaniquement la maladie d'homme malade à homme sain.

L'existence à Madagascar des stomoxes et particulièrement des moustiques (*stegomya fasciata*) rend donc cette transmission possible.

Cependant, pour des raisons d'ordre climatérique (température, altitude, degré hygrométrique) le danger, tout en étant théoriquement indéniable, est cependant minime et aléatoire et il ne semble point qu'il y ait lieu de s'alarmer comme le fit GRANJUX à la suite de la communication précitée d'ORTHOLAN en 1911, lorsqu'il demandait, à la Société de Pathologie Exotique de Paris, la création d'un comité de défense des Colonies contre les maladies infectieuses.

Institut Pasteur de Tananarive.

Liste des échanges

- American Journal of Tropical Medicine.*
Anales de la Facultad de Medicina (Lima).
Animal Health Research State, Townsville (Australie).
Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology.
Annali d'Igiene.
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie.
Archives de Médecine et de Pharmacie navales.
Archiv für Schiffs und Tropenhygiène.
Archivio Italiano di Scienze Mediche coloniali.
Archivos de Hygiène e Pathologia exoticas (Lisbonne).
Arquivos do Instituto Bacteriologico Camera Pestana.
Bibliotheek Dienst. der Volksgezondheid (Java).
Bulletins de l'Académie de Médecine.
Bulletin Agricole du Congo Belge.
Bulletin de la Société de médecine turque.
Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine.
The Calcutta Medical Journal.
Chief Quarantine Officer General, Brisbane (Australie).
Concilium Bibliographicum (Zurich).
Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indie.
Indian Journal of Medical Research.
Inspection Générale de l'Agriculture, des Forêts et de l'Elevage
(Hanoï).
Institut Français Ernest Denis (Prague).
Journal of Helminthology.
Journal of the Royal Army Medical Corps.
Journal of Tropical Medicine and Hygiene.
Magasin de Parasitologie de l'Institut Zoologique de l'Académie
des Sciences (Russie).
Malariologia.
Medical Journal of the Siamese red cross.
Medicina de Los Paises Calidos.
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.

Pediatrics.

The Philippine Journal of Science.

Publications du Gouvernement de la Nouvelle-Galles du Sud.

Revista del Instituto Bacteriologico (Buenos-Aires).

Revista de Veterinaria e Zootechnia (Rio de Janeiro).

Revista Zootechnica (Buenos-Aires).

Review of Applied Entomology.

Rivista di Malariologia.

Sociedad Rural Argentina (Buenos-Aires).

Société Internationale de Microbiologie (Milan).

Transactions of the Society of Tropical Medicine and Hygiene.

Tropical Diseases Bulletin.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD